

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät Chemie und Pharmazie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**



**Entwicklung biologisch aktiver Canthine und  
Benzo[a]carbazole**

Tim Tremmel

aus

Heidelberg

2016



## **Erklärung**

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011  
von Herrn Prof. Dr. Franz Bracher betreut.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 11.12.2015

---

Tim Tremmel

Dissertation eingereicht am:	11.12.2015
1. Gutachter:	Prof. Dr. Franz Bracher
2. Gutachter:	Prof. Dr. Franz Paintner
Mündliche Prüfung am:	22.01.2016



## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Franz Bracher für seine engagierte und stets wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch den Mitgliedern der Prüfungskommission, Frau Prof. Dr. Anja Hoffmann-Röder, Herrn Prof. Dr. Wahl-Schott und insbesondere Herrn Prof. Dr. Franz Paintner für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Ferner danke ich:

Herrn Dr. Laurent. Meijer, ManRos Therapeutics, Perharidy Research Center, Roscoff, Frankreich, für die Durchführung des Kinase-Screenings; Den Teams der Analytikabteilungen der Chemie und Pharmazie um Herrn Dr. Werner Spahl und Dr. Lars Allmendinger für die Durchführung NMR-, IR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Messungen und die Hilfe bei analytischen Fragestellungen; Frau Martina Stadler für die Durchführung des Agar-Diffusions-Tests und des MTT-Assays, sowie Frau Monika Klimt für das Abwiegen unzähliger Substanzproben; Frau Uschi Kopp für ihre umfassende Unterstützung in organisatorischen Fragen.

Ich danke allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises für die stets gute Zusammenarbeit. Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Dr. Sebastian Dittrich für die Hilfe bei NMR-analytischen Fragestellungen. Außerdem danke ich Herrn Dr. Christoph Müller und Florian Vetter für die Unterstützung bei der Bestimmung der HPLC-Reinheiten.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. Jürgen Krauss für die Unterstützung in Lehre und Studentenbetreuung.

Meinen Laborkollegen Dr. Annette Wolfgardt, Katharina Vögerl, Dr. Sebastian Dittrich und Tobias Popp möchte ich für die unvergessliche Zeit in C3.040 danken.

Mein größter Dank gilt meiner Freundin Sylvie und natürlich meiner Familie, allen voran meinen Eltern Petra und Elmar und meinen Geschwistern Nina und Robin für ihre Geduld und ihr stets offenes Ohr.



*...für meine Eltern*





# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Allgemeines .....	1
1.2 Proteinkinasen .....	5
1.2.1 Das humane Kinom .....	5
1.2.2 Spezielle Kinasen .....	5
1.2.2.1 <i>cdc2-like Kinases</i> (CLKs) .....	5
1.2.2.2 <i>Dual Specificity Tyrosine-Phosphorylation-Regulated Kinases</i> (DYRKs) .....	7
1.2.3 Kinase-Inhibitoren als Arzneistoffe .....	8
<b>2. Themenstellung und Syntheseplan .....</b>	<b>11</b>
2.1 Themenstellung .....	11
2.1.1 Anellierte Carbazole als potentielle Kinase-Inhibitoren .....	11
2.1.1.1 Leitstruktur: 10-Iod-11 <i>H</i> -indolo[3,2- <i>c</i> ]chinolin-6-carbonsäure ( <b>1</b> ) .....	11
2.1.1.2 Leitstruktur: 2-(1-Chlor-7-methoxy-9 <i>H</i> -pyrido[3,4- <i>b</i> ]indol-9-yl)acetonitril ( <b>2</b> ) .....	11
2.1.1.3 Leitstruktur: 9,10-Dichlor-11-methyl-11 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]carbazol-6-carbonitril ( <b>5</b> ) .....	12
2.1.1.4 Zielstruktur: Benzo[ <i>a</i> ]carbazol-Analoga .....	13
2.1.2 Canthin-4-one .....	13
2.1.2.1 Leitstruktur: Norisotuboflavin ( <b>10</b> ) .....	13
2.1.2.2 Leitstruktur: 5-Phenylcanthin-4-on ( <b>11</b> ) .....	14
2.1.2.3 Leitstruktur: 5-(3-Hydroxyprop-1-in-1-yl)-canthin-4-on ( <b>12</b> ) .....	14
2.1.2.4 Zielstruktur: Einführen von verschiedenen Alkynyl-Resten in Position 5 .....	15
2.1.2.5 Zielstruktur: 5-substituierte, 6-substituierte und 5,6-disubstituierte Canthin-4-one .....	15
2.1.3 Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one .....	16
2.1.3.1 Leitstruktur: Benzodesazacanthin-6-on .....	16
2.1.3.2 Zielstruktur: Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one .....	17
2.2 Syntheseplanung .....	18
2.2.1. Anellierte Carbazole als potentielle Kinase-Inhibitoren .....	18
2.2.1.1 Zielstruktur: Benzo[ <i>a</i> ]carbazol-Analoga .....	18
2.2.2 Canthin-4-one .....	19
2.2.2.1 Substitution in Position 5 .....	19
2.2.2.2 Substitution in Position 6 durch einen neuen Zugang zum Canthin-4-on-Grundgerüst .....	20
2.2.2.3 Substitution in Position 5 und Position 6 .....	22
2.2.3 Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one .....	23

<b>3. Synthesen</b>	<b>25</b>
<b>3.1 Allgemeine Methoden zur Darstellung von Benzo[a]carbazolen</b>	<b>25</b>
3.1.1 Darstellung mittels oxidativer Photocyclisierung	25
3.1.2 Darstellung mittels reduktiver Cyclisierung von <i>ortho</i> -Nitrobiarylen	26
3.1.3 Darstellung mittels oxidativer Palladium-vermittelter Cyclisierung	26
3.1.4 Darstellung mittels Basen-vermittelter Photocyclisierung	27
3.1.5 Darstellung mittels oxidativer Cyclisierung ausgehend von Diarylaminen	27
3.1.6 Darstellung aus Übergangsmetall-Komplexen	28
<b>3.2 Anellierte Carbazole als potentielle Kinase-Inhibitoren</b>	<b>29</b>
3.2.1 Synthese von 11 <i>H</i> -Benzo[a]carbazol-6-carbonitril ( <b>53</b> ) und Analoga über direkte CH-Aktivierung	29
3.2.2 Synthese von 11 <i>H</i> -Benzo[a]carbazol-6-carbonitril ( <b>53</b> ) und Analoga mittels Suzuki-Kupplung	31
3.2.2.1 Synthese von 11 <i>H</i> -Benzo[a]carbazol-6-carbonitril ( <b>53</b> ) und Analoga ohne Substituenten am Indol-Stickstoff	31
3.2.2.2 Synthese <i>N</i> -methylierter Analoga von 11 <i>H</i> -Benzo[a]carbazol-6-carbonitril ( <b>53</b> )	36
3.2.2.3 Versuch zur Synthese von 11-(Cyanomethyl)-11 <i>H</i> -benzo[a]carbazol-6-carbonitril ( <b>76</b> )	38
3.2.2.4 Synthese <i>N</i> -alkylierter Analoga von 11 <i>H</i> -Benzo[a]carbazol-6-carbonitril ( <b>53</b> ) unter Verwendung einer Schutzgruppe	39
3.2.2.5 Exkurs: Synthese (Piperazinyl)pyridin-substituierter Indol-3-yl-acetonitril Analoga	42
3.2.3 Versuche zur Synthese von 11 <i>H</i> -Benzo[a]carbazol-6-carbonitrilen mit Substituenten in Position 5	44
3.2.4 Versuche zur Synthese von 1,8-Dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4- <i>c</i> ]carbazol-3(2 <i>H</i> )-on ( <b>98</b> ) und 8-Methyl-1,8-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4- <i>c</i> ]carbazol-3(2 <i>H</i> )-on ( <b>99</b> )	45
3.2.5 Synthese von 11 <i>H</i> -Benzo[a]carbazol-6-carbonsäureethylester ( <b>105</b> ) und Analoga	51
3.2.5.1 Versuch zur Synthese von 11 <i>H</i> -Benzo[a]carbazol-6-carbonsäureethylester ( <b>105</b> )	51
3.2.5.2 Synthese von 11 <i>H</i> -Benzo[a]carbazol-6-carbonsäureethylester ( <b>105</b> ) unter Verwendung einer Schutzgruppe	52
3.2.6 Synthese von 11 <i>H</i> -Benzo[a]carbazol-6-carbonsäure ( <b>112</b> )	53
<b>3.3 Canthin-4-one</b>	<b>55</b>
3.3.1 Bekannte Synthesen von Canthin-4-on ( <b>7</b> ) und 5-Iodcanthin-4-on ( <b>18</b> )	55
3.3.2 Synthese von 5-substituierten Canthin-4-onen	58
3.3.2.1 Synthese von 5-Aryl-/Heteroarylcanthin-4-onen	58
3.3.2.2 Synthese von 5-Alkynylcanthin-4-onen	62
3.3.2.3 Exkurs: Versuche zur Synthese von 5-Morpholino-4 <i>H</i> -indolo[3,2,1- <i>de</i> ][1,5]naphthyridin-4-on ( <b>141</b> )	63

<b>3.3.3 Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen</b>	64
3.3.3.1 Bekannte Synthesewege zu 6-substituierten Canthin-4-onen	64
3.3.3.2 Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen: Diketon-Route	65
3.3.3.3 Versuche zur Synthese von 3,5-Diarylisoaxazolen über direkte CH-Aktivierung	68
3.3.3.4 Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen: Isoxazol-Route	71
<b>3.3.4 Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen</b>	79
3.3.4.1 Versuche zur Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen: Diketon-Route	79
3.3.4.2 Versuche zur Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen: Isoxazol-Route	80
3.3.4.3 Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen durch Funktionalisierung von 6-substituierten Canthin-4-onen an C-5	80
<b>3.4 Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one</b>	82
3.4.1 Bekannte Synthesen von anellierten Canthin-6-onen und Desazacanthin-6-onen	82
3.4.2 Synthese anellierter Canthin-6-one	84
3.4.3 Untersuchungen zum Oxidationsverhalten von 8 <i>H</i> -Indolo[3,2,1- <i>de</i> ]phenanthridin (200)	86
3.4.4 Synthese von anellierten Canthin-6-onen und Desazacanthin-6-onen mit Substituenten an Ring E	87
<b>4. Biologische Testung</b>	91
4.1 Agar-Diffusions-Test	91
4.1.1 Testergebnisse	92
4.1.2 Diskussion der Testergebnisse	94
4.2 MTT-Assay	96
4.2.1 Testergebnisse	97
4.2.2 Diskussion der Testergebnisse	99
4.3 Testung auf Kinase-inhibitorische Aktivität	101
4.3.1 Testergebnisse	101
4.3.2 Diskussion der Testergebnisse	103
<b>5. Zusammenfassung</b>	107
5.1 Anellierte Carbazole als potentielle Kinase-Inhibitoren	107
5.2 Canthin-4-one	112
5.3 Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one	116
5.4 Biologische Testung	118
<b>6. Experimenteller Teil</b>	121
6.1 Geräte und Parameter	121

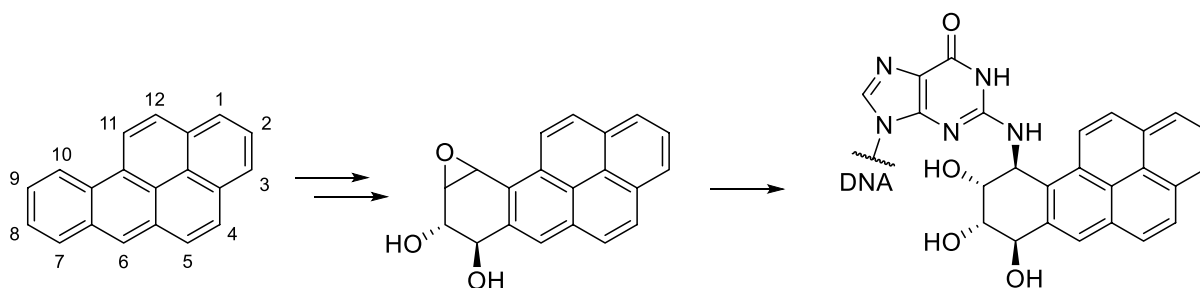
<b>6.2 Beschreibung der Substanzen</b> .....	126
<b>6.3 Kristallstrukturdaten</b> .....	274
<b>7. Biologische Testmethoden</b> .....	<b>277</b>
7.1 Agar-Diffusions-Test.....	277
7.2 MTT-Test.....	279
7.3 Testung auf Kinase-inhibitorische Aktivität .....	280
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>283</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>287</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Polycyclische aromatische Verbindungen haben vielfältige biologische Wirkungen, wie z.B. antibiotische, antivirale, zytostatische und zytotoxische Aktivitäten.

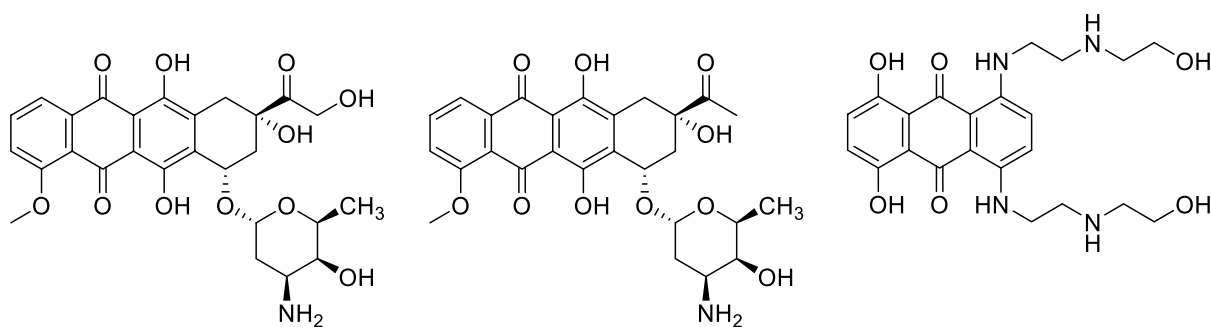
Der Pentacyclus Benzo[a]pyren, der z.B. im Zigarettenrauch vorkommt, hat zytotoxische, mutagene und karzinogene Wirkungen [1]. Dabei unterliegt Benzo[a]pyren einem oxidativen Metabolismus durch Cytochrom P 450 Subtypen, die es in seine aktiven Spezies umwandeln [2]. Der Metabolit mit dem höchsten karzinogenen Potential ist hierbei das 7,8-Dihydrodiol-9,10-epoxid des Benzo[a]pyrens, das ein DNA-Addukt mit Guanin an N-2 bildet [3-5].



**Abb. 1:** Metabolismus von Benzo[a]pyren [2]

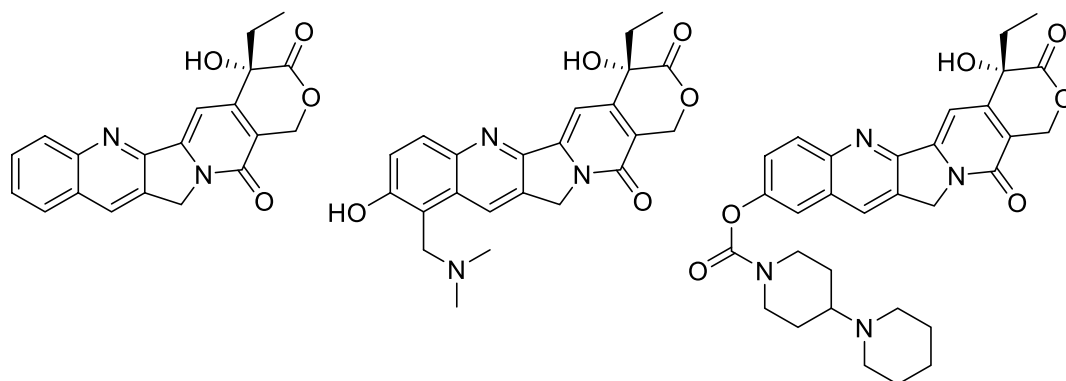
Außerdem existieren zahlreiche Beispiele von Naturstoffen, synthetischen und partialsynthetischen Verbindungen mit polycyclischen aromatischen Strukturelementen, die bereits als Arzneistoffe eingesetzt werden, Vorstufen davon sind oder als Leitstrukturen zur Entwicklung neuer, innovativer Arzneistoffe dienen [6].

Anthracycline besitzen ein Anthracendion-Gerüst und gehören zu den bedeutsamsten Zytostatika. Doxorubicin und Daunorubicin waren in den frühen 1960er Jahren die ersten Anthracycline und wurden aus *Streptomyces peucetius* isoliert [7]. Ihre zytotoxische Wirkung beruht auf der Interkalation in die DNA, wodurch es zu einer Hemmung der Synthese von Makromolekülen, wie z.B. der Nucleinsäuresynthese kommt. Außerdem hemmen Anthracycline die Topoisomerase II und induzieren auf diese Weise DNA-Doppelstrangbrüche. Des Weiteren kommt es zu einer Generierung von freien Radikalen, die ebenfalls DNA-Doppelstrangbrüche zur Folge haben und zu direkten Interaktionen mit der Zellmembran, die wiederum zu einer Erhöhung der Membranfluidität und Permeabilität führen. Als Folge der Inhibition der Topoisomerase II kommt es schließlich zur Induktion der Apoptose [8, 9]. Mitoxantron ist ein synthetisches Anthracyclin-Analogon. Ferner wird es auch als Immunsuppressivum zur Behandlung der Multiplen Sklerose eingesetzt [10]. Der Einsatz der Anthracycline wird jedoch durch die Entwicklung von Resistenzen in Tumorzellen und aufgrund ihrer Kardiotoxizität stark eingeschränkt [9, 11].



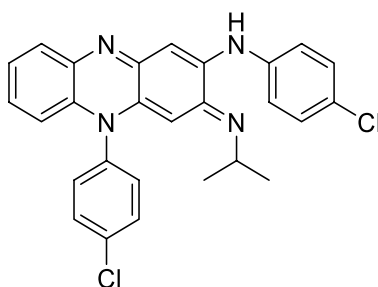
**Abb. 2:** Doxorubicin, Daunorubicin und das synthetische Analogon Mitoxantron

Camptothecin ist ein pentacyclisches Alkaloid mit einem anellierten Chinolin-Grundkörper, das in den 1950er Jahren von Wall *et al.* aus Rinde, Holz und Samen des chinesischen Baums *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) gewonnen wurde. Die Strukturaufklärung gelang im Jahr 1966 mittels Röntgenstrukturanalyse [12]. Neben den vielversprechenden antitumoralen Eigenschaften zeigte Camptothecin jedoch schwere Nebenwirkungen wie Myelosuppression und hämorrhagische Cystitis [13, 14]. Ferner stellte die sehr schlechte Wasserlöslichkeit ein großes Problem dar. Hsiang *et al.* identifizierten 1985 die Topoisomerase I als primäres zelluläres Target von Camptothecin [15]. Camptothecin und seine Derivate hemmen die Topoisomerase I durch Ausbildung eines ternären Komplexes. Es kommt zu einer gleichzeitigen Interaktion mit dem Enzym und der daran gebundenen DNA. In der Folge kommt es zu einer Anhäufung von einzelsträngigen DNA-Bruchstücken und durch Kollision des ternären Komplexes mit der „DNA replication fork“ zu DNA-Doppelstrangbrüchen und somit zum Absterben der Zelle [15-17]. Dieser einzigartige Wirkmechanismus führte zur Entwicklung neuer Derivate, wie z.B. Topotecan und Irinotecan. Topotecan zeigte bereits eine deutlich erhöhte Löslichkeit in Wasser, wobei Irinotecan das erste wasserlösliche Derivat von Camptothecin darstellte. Irinotecan ist ein Prodrug, dessen aktiver Metabolit SN-38 nach Spaltung des Carbaminsäureesters eine 1000-fach erhöhte Aktivität gegenüber der Topoisomerase I besitzt als Irinotecan [18-20].



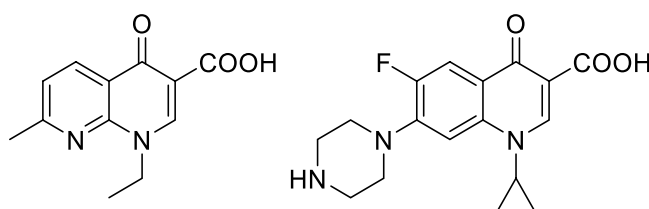
**Abb. 3:** Camptothecin und seine partialsynthetischen Derivate Topotecan und Irinotecan

Das Phenazin Antibiotikum Clofazimin wurde erstmals 1957 beschrieben [21]. Therapeutisch wird es seit 1962 für die Behandlung von Infektionen mit *Mycobacterium leprae* eingesetzt [22]. Clofazimin wird auch aufgrund seiner hohen Lipophilie, der damit verbundenen oralen Bioverfügbarkeit und der antiinflammatorischen Eigenschaften eingesetzt. Die hohe Lipophilie bewirkt eine Anreicherung in Haut und Nerven, während die antiinflammatorische Aktivität hilfreich ist beim Auftreten von *Erythema nodosum leprosum* und potentiellen Immunreaktionen [23-27].



**Abb. 4:** Clofazimin

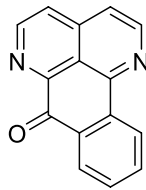
Hemmstoffe der bakteriellen DNA Gyrase (= Topoisomerase II) vom Typ der Chinolin-4-on-3-carbonsäuren besitzen ein bicyclisches aromatisches Grundgerüst. Der erste Vertreter dieser Wirkstoffklasse war das 1,8-Naphthyridin-Derivat Nalidixinsäure, welche 1962 als Nebenprodukt der Malariaforschung entdeckt wurde [28]. Nalidixinsäure eignet sich jedoch nur für die Therapie von akuten Harnwegsinfektionen, da nur im Urin wirksame Konzentrationen erreicht werden. Zudem besitzt Nalidixinsäure ein schmales Wirkspektrum und eine geringe antibakterielle Wirkstärke [9, 29]. Der Durchbruch gelang erst 1987 mit dem heute etablierten Antibiotikum Ciprofloxacin und damit durch die Einführung eines Fluoratoms in Position 6 des Chinolin-4-on-Grundkörpers. Ciprofloxacin hat ein breites Wirkspektrum und bindet an zwei der bakteriellen Topoisomerasen vom Typ II, die DNA Gyrase und die Topoisomerase IV. Dadurch kommt es zum Zusammenbrechen des bakteriellen Stoffwechsels und somit zum Absterben des Bakteriums [28, 30, 31].



**Abb. 5:** Nalidixinsäure und Ciprofloxacin

Das Alkaloid Sampangin, ein Azaoxaporphin und seine Derivate haben sich als antibiotisch wirksam gegen *Mycobacterium intercellulare* und antimykotisch wirksam gegen *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* und *Aspergillus fumigatus* erwiesen [32]. Sampangin ist aufgrund seiner planaren Struktur ein potenter DNA-Interkalator und des Weiteren bekannt

als Topoisomerase I- und II-Inhibitor [33, 34]. Isoliert wurde Sampangin 1986 aus dem afrikanischen Baum *Cananga odorata* [35] und bereits drei Jahre später gelang Bracher die erste Totalsynthese [36].



**Abb. 6:** Sampangin

Da zahlreiche biologisch aktive Naturstoffe aus den biologischen Quellen nur in sehr geringen Mengen isoliert werden können, ist der Zugang zu diesen Verbindungen durch Totalsynthesen von großer Bedeutung. Insbesondere, weil für die Durchführung von pharmakologischen und toxikologischen Testungen, sowie zur Partialsynthese und Derivatisierung größere Mengen benötigt werden.

Durch die mittels Totalsynthese hergestellten Naturstoffe, bzw. partialsynthetisch hergestellten Analoga erhofft man sich beispielsweise durch Rezeptorbindungsstudien und die Analyse von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen neue Erkenntnisse zur Entwicklung neuer Arzneistoffe.



## 1.2 Proteinkinasen

### 1.2.1 Das humane Kinom

Das humane Kinom beschreibt die Gesamtheit aller menschlichen Kinasen. Eine Unterteilung dieser 518 Kinasen in Hauptgruppen, Familien und Subfamilien erfolgt auf Grund von Homologien in der Primärsequenz ihrer katalytischen Domänen [37, 38]. Proteinkinasen sind Enzyme, die Phosphat von ATP auf andere Proteine übertragen. Da die Akzeptoren der Zielproteine die Hydroxylgruppen der Aminosäuren Serin, Threonin oder Tyrosin sind, wird weiterhin zwischen Serin/Threonin- und Tyrosin-Kinasen unterschieden. Eine Phosphorylierung führt zu einer Änderung der Aktivität des Proteins [39]. Da Proteinkinasen nahezu alle biologischen Funktionen einer Zelle beeinflussen, wie z.B. Signaltransduktionen, Transkription, Metabolismus, Zellzyklus, Dynamik des Zytoskeletts, Zellproliferation, Zelldifferenzierung und die Apoptose, stellen sie natürlich einen sehr interessanten Ansatz bei der Entwicklung neuer Arzneistoffe im Bereich der Krebstherapie dar [39, 40].

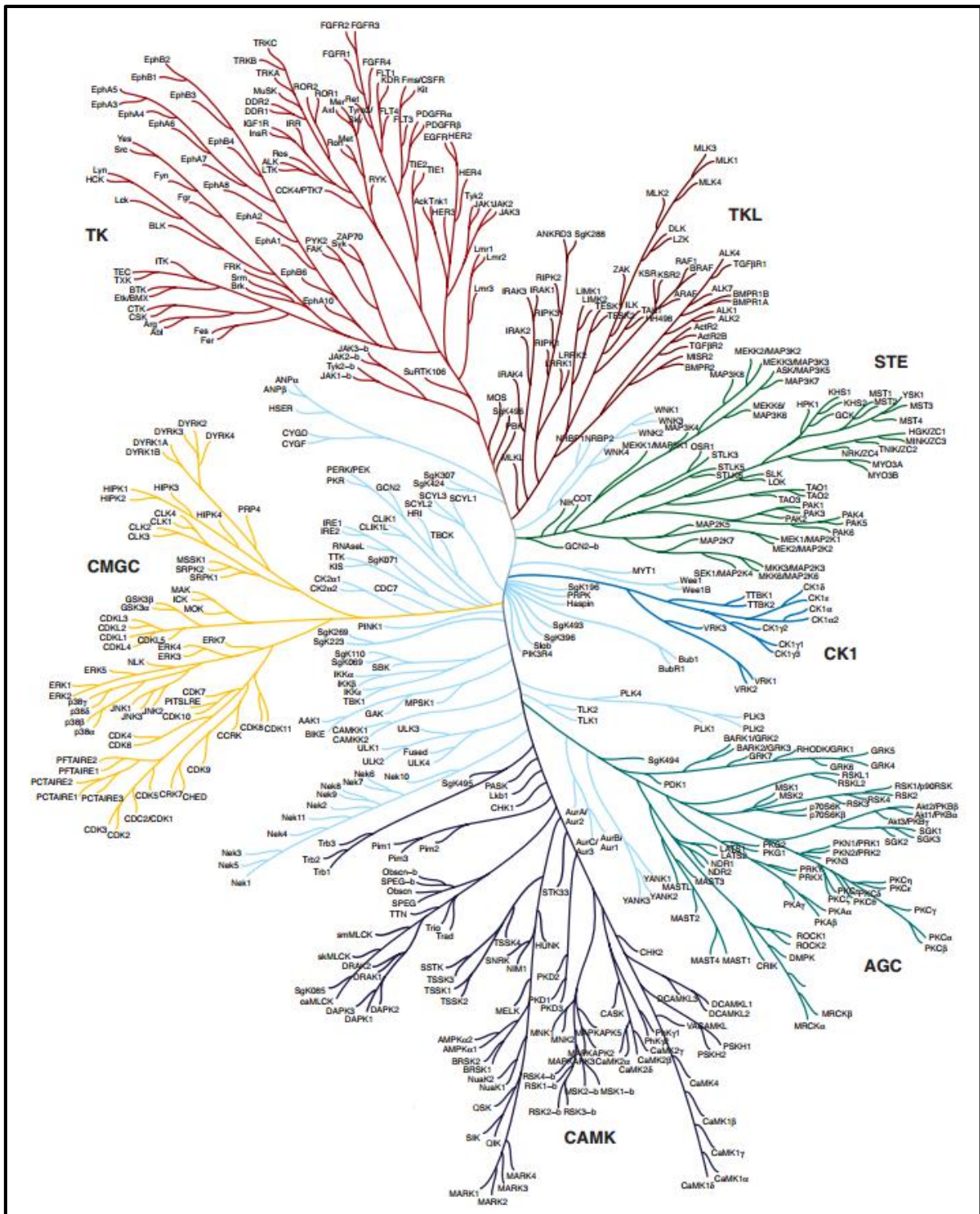
### 1.2.2 Spezielle Kinasen

Im Folgenden werden Kinasen der Hauptgruppe CMGC (vgl. Abb. 7) genauer vorgestellt, da diese in dieser Arbeit von besonderer Bedeutung sind. CMGC steht für die zusammengefassten Kinasefamilien CDK, MAPK, GSK3 und CLK. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Serin-/Threonin-Kinasen.

#### 1.2.2.1 *cdc2-like Kinases* (CLKs)

Die Familie der CLKs besteht aus den vier Isoformen CLK1, CLK2, CLK3 und CLK4. Sie wurde nach dem Zellcyclus-assoziierten Gen *cdc2* (*cell division cycle 2*) benannt [41]. CLKs besitzen das charakteristische, hochkonservierte Aminosäuremotiv EHLAMMERILG und zählen daher auch zu den ubiquitär vorkommenden „LAMMER-Kinasen“ [42]. Sie phosphorylieren ihre Substrate ausnahmslos an Serin- und Threonin-Resten, können jedoch selbst sowohl an Serin-, Threonin- und Tyrosin-Resten autophosphoryliert werden. Daher werden sie als Kinasen mit dualer Spezifität bezeichnet [43].

CLKs sind beteiligt an der Regulation des alternativen Spleißens [43], wobei aus primären mRNA-Transkripten, die nicht kodierenden Abschnitte (Introns) entfernt werden und die kodierenden Abschnitte (Exons) mit einander verknüpft werden [44, 45]. Anschließend findet Translation der daraus resultierenden mRNA an Ribosomen in Proteine statt.



**Abb. 7:** Dendrogramm des humanen Kinoms [39]: Gezeigt sind die phylogenetischen Beziehungen zwischen den einzelnen Proteinkinasen  
(TK: Tyrosinkinasen; TKL: Tyrosinkinase-like Kinasen; STE: Kinasen mit Ähnlichkeit zu Steril-7-, 11- und 20-Kinasen aus Hefe; Kinasen der Hauptgruppe CMGC: CDK, MAPK, GSK3 und CLK; CK1: Caseinkinase-1; AGC: Proteinkinase A, G und C; CAMK: Calmodulin-abhängige Proteinkinase)

Der Vorgang des alternativen Spleißens erlaubt also die Translation verschiedener Proteine aus nur einem Gen durch unterschiedliche Prozessierung von primären mRNA-Transkripten

vor deren Übersetzung in Proteine. Durch alternatives Spleißen kommt es daher zu einer Art Erweiterung des eukaryotischen Proteoms [46]. Es ist heute bekannt, dass bis zu 59 % des humanen Genoms für mehr als ein Protein kodiert [47].

Die Substrate der CLKs sind Serin- und Arginin-reiche Strukturen, die SR-Proteine. Diese sind ausschlaggebende Faktoren des alternativen Spleißens und wirken an Aufbau und Regulation des Spliceosoms mit [43, 48]. Da CLKs die SR-Proteine phosphorylieren, beeinflussen sie deren Phosphorylierungsgrad und somit die Funktion, Aktivität und den Aufenthaltsort in der Zelle [49-51]. CLKs können daher auf indirektem Weg Prozesse des alternativen Spleißens steuern und die Bildung diverser Protein-Isoformen beeinflussen.

Kommt es zu Beeinträchtigungen des vielschichtigen Prozesses des alternativen Spleißens, können verschiedenartige Krankheitsbilder daraus resultieren, wie z.B. zahlreiche Erbkrankheiten, neurodegenerative Erkrankungen, spinale Muskelatrophie, Renitis pigmentosa, Neoplasien und auch eine Reihe von Krebserkrankungen [52, 53].

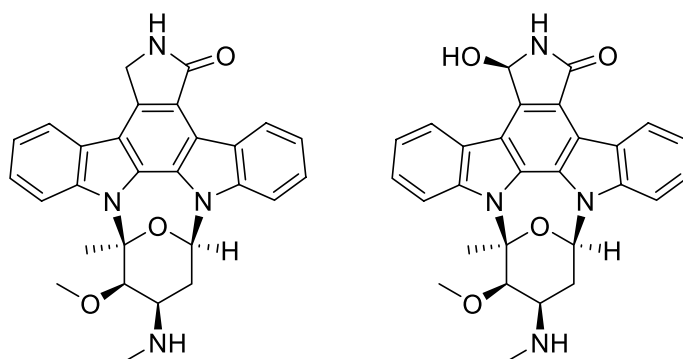
### 1.2.2.2 *Dual Specificity Tyrosine-Phosphorylation-Regulated Kinases* (DYRKs)

Ebenfalls zur Hauptgruppe CMGC zählen die Kinasen der DYRK-Familie, die aus 5 Isoformen besteht und sich in zwei Klassen unterteilen lässt [54]. Zur Klasse 1 gehören die Subtypen DYRK1A und DYRK1B und zur Klasse 2 die Subtypen DYRK2, DYRK3 und DYRK4 [55]. In Analogie zu den CLKs zeigen auch die DYRK-Kinasen eine duale Spezifität und können an Serin-, Threonin- und Tyrosin-Resten autophosphoryliert werden. Ihre Substrate werden jedoch nur an Serin- und Threonin-Resten phosphoryliert [56]. Am ausführlichsten wurde bisher die DYRK1A untersucht, zu deren Substraten neben Transkriptions- und *Splicing*-Faktoren, synaptische Proteine und spezielle Proteinaggregate gehören [57]. Hierzu zählt beispielweise das Tau-Protein in den Neurofibrillen, das in der Pathogenese von Morbus Alzheimer eine entscheidende Rolle spielt oder das  $\alpha$ -Synuclein in den *Lewy bodies* bei Morbus Parkinson [58-61]. DYRK1A ist von entscheidender Bedeutung bei der Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen [62] und bei der Entwicklung des zentralen Nervensystems [63]. Da das DYRK1A-Gen in der kritischen Region des Chromosoms 21 lokalisiert ist, wird es auch als Kandidatengen für das Down-Syndrom (Trisomie 21) bezeichnet. Hierbei kann es zu einer Überexprimierung von bis zu 50 % des DYRK1A-Gens kommen [57, 64-66]. Die DYRK1B stimmt mit der DYRK1A in der katalytischen Domäne zu 85 % überein [67]. Der auch als MIRK bezeichnete Subtyp wirkt an der Differenzierung von Muskelzellen mit und ist bei diversen Tumoren überexprimiert [68]. Außerdem führt eine erhöhte Aktivität der DYRK1B zu einer erniedrigten Empfindlichkeit von Tumorzellen gegenüber reaktiven Sauerstoffspezies, da die DYRK1B die Expression einiger antioxidativer Faktoren steigert [69]. Zu den Subtypen der Klasse 2 liegen bedeutend weniger

Untersuchungen vor. DYRK2 hat als Substrat das Tumorsuppressorprotein p53. Auf diese Weise ist DYRK2 an der Initiierung der Apoptose beteiligt. Eine Überexpression von DYRK2 bewirkt daher eine verbesserte Prognose bei verschiedenen Tumoren, wie z.B. Lungen- und Magenkarzinomen [70]. Außerdem interagiert DYRK2 mit Histonproteinen [71] und ist an der Initiierung des Abbaus von Proteinen durch das Ubiquitin-Proteasom-System beteiligt [72]. Durch DYRK3 wird die Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen der Erythrozyten-Linie beeinflusst [55, 56]. Über die Funktion der DYRK4 ist bisher am wenigsten bekannt. Sie wurde in Spermatiden nachgewiesen und spielt vermutlich eine Rolle bei der Spermatogenese [55].

### 1.2.3 Kinase-Inhibitoren als Arzneistoffe

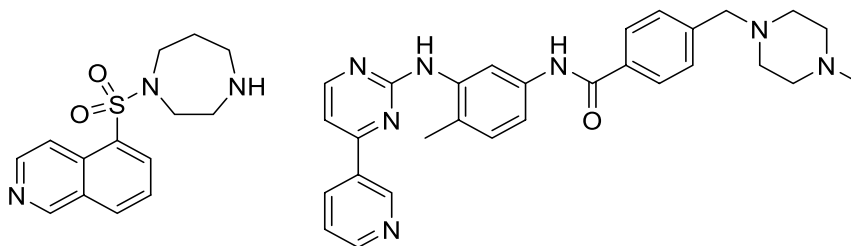
Alle Proteinkinasen besitzen eine hochkonservierte Bindungstasche und haben ATP als gemeinsames Co-Substrat. Die aktiven Zentren der einzelnen Kinasen unterscheiden sich daher nur geringfügig. Aus diesem Grund galt es lange Zeit als unmöglich, Proteinkinasen mit niedermolekularen Wirkstoffen selektiv zu inhibieren. Sie galten daher als *non-druggable targets* [73]. Außerdem galt es als unwahrscheinlich, die Enzyme ATP-kompetitiv zu inhibieren, da der Wirkstoff hierbei mit einer verhältnismäßig hohen Konzentration (2 - 10  $\mu\text{M}$ ) an ATP in der Zelle konkurrieren muss [39]. Diese Befürchtung wurde durch das Indolocarbazol Staurosporin, das aus *Streptomyces staurosporeus* isoliert wurde, weiter unterstützt. Staurosporin und sein Hydroxyanalogon UCN-01 sind hochpotente ATP-kompetitive Kinase-Inhibitoren, die sich durch eine Multi-Enzym-Inhibition auszeichnen und daher als Arzneistoffe nicht in Frage kommen [74, 75].



**Abb. 8:** Staurosporin und sein Hydroxyanalogon UCN-01

Mit Fasudil wurde 1995 der erste Kinase-Inhibitor in Japan zugelassen. Es inhibiert diverse, an Vasokonstriktion beteiligte Proteinkinasen [76]. Einer der bis heute erfolgreichsten Kinase-Inhibitoren ist der 2001 zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (Glivec®). Imatinib inhibiert ATP-kompetitiv die Bcr/Abl-Tyrosinkinase, ist oral bioverfügbar und besitzt eine Zulassung zur Therapie der chronisch-myeloischen Leukämie (CML) [6, 39]. In der Folge kam es zur Entwicklung neuer Substanzen und zu weiteren Neuzulassungen. Die meisten davon

haben Indikationen im onkologischen Bereich. Stand heute (2015) sind 24 Inhibitoren von Proteinkinasen in Deutschland zugelassen [77].



**Abb. 9:** Fasudil und Imatinib

In der vorliegenden Arbeit habe ich mich mit einer Reihe polycyclischer aromatischer Verbindungen befasst, die sich von Carbazolen und  $\beta$ -Carbolinen ableiten und deren Leitstrukturen an unterschiedlichen Targets wirksam waren. Aufgrund fremder und eigener Vorarbeiten erhoffte ich mir somit Effekte an verschiedenen Zielstrukturen.

Ziel war es Inhibitoren gegen Proteinkinasen der CMGC-Gruppe, insbesondere CLK- und DYRK-Kinasen, zu entwickeln. Des Weiteren sollten aufgrund struktureller Ähnlichkeit mit einigen Leitstrukturen antibiotisch und antimykotisch aktive Verbindungen hergestellt werden.



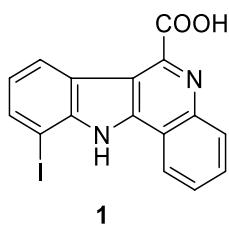
## 2. Themenstellung und Syntheseplan

### 2.1 Themenstellung

#### 2.1.1 Anellierte Carbazole als potentielle Kinase-Inhibitoren

##### 2.1.1.1 Leitstruktur: 10-Iod-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carbonsäure (**1**)

Die bisher beschriebenen DYRK1A Inhibitoren haben den großen Nachteil geringer Selektivität gegenüber verwandten Kinasen. Meist geht eine Hemmung der DYRK1A mit einer Hemmung der phylogenetisch eng verwandten CLKs einher. Im Arbeitskreis von Prof. Dr. Kunick, Institut für Medizinische und Pharmazeutische Chemie, Technische Universität Braunschweig, wurde die Verbindung (**1**, Abb. 10) von Falke mit einem  $\gamma$ -Carbolin-Grundkörper durch radikalische Ringverengung aus dem entsprechenden Paullon synthetisiert [67]. Es handelt sich dabei um einen ATP-kompetitiven Inhibitor der DYRK1A mit deutlich erhöhter Selektivität gegenüber anderen Kinasen der DYRK-Isoformen und den CLKs. Die DYRK1A wird mit einem  $IC_{50}$  Wert von 6 nM gehemmt, wohingegen die DYRK1B mit nur 600 nM gehemmt wird. Gegenüber DYRK2 und DYRK3 zeigt **1** keine inhibitorischen Eigenschaften. Von den CLKs wird die CLK1 mit 500 nM, die CLK2 mit 5,5  $\mu$ M und die CLK4 mit 210 nM gehemmt, an CLK3 wurde keine Hemmung beobachtet. Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zeigten, dass die freie Carbonsäure in Position 6 von besonderer Bedeutung ist. Der Halogen-Substituent in Position 10 stellte sich als entscheidend heraus für die Selektivität [67].

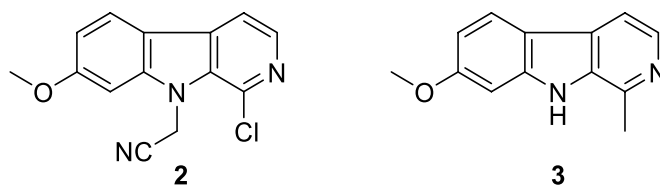


**Abb. 10:** 10-Iod-11*H*-indolo[3,2-*c*]chinolin-6-carbonsäure (**1**)

##### 2.1.1.2 Leitstruktur: 2-(1-Chlor-7-methoxy-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-9-yl)acetonitril (**2**)

Das von Wurzlbauer [78] in unserem Arbeitskreis entwickelte  $\beta$ -Carbolin (**2**, Abb. 11) leitet sich vom Naturstoff Harmin (**3**, Abb. 11) ab. Sowohl **2** als auch **3** sind potente Inhibitoren der DYRK1A. Mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 5 nM ist **3** jedoch auch ein potenter Inhibitor der MAO-A und kommt somit nicht als Arzneistoff in Frage. Obwohl **2** die DYRK1A weniger stark inhibiert als

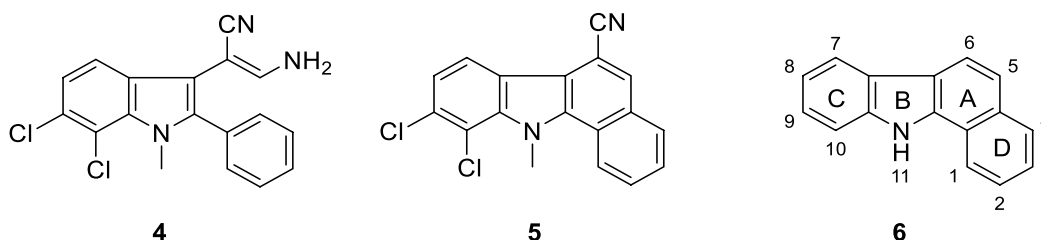
**3**, weist **2** jedoch keine Hemmung der MAO-A auf, hemmt neben DYRK1A nur DYRK1B unter den DYRK-Isoformen und besitzt keine zytotoxischen Aktivitäten.



**Abb. 11:** 2-(1-Chlor-7-methoxy-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-9-yl)acetonitril (**2**) und Harmin (**3**)

#### 2.1.1.3 Leitstruktur: 9,10-Dichlor-11-methyl-11*H*-benzo[*a*]carbazol-6-carbonitril (**5**)

Das von Hilz in unserem Arbeitskreis synthetisierte Phenylindol **4** (Abb. 12) zeigte hohe Kinase-inhibitorische Aktivitäten gegenüber verschiedenen CLK-Subtypen. Daraufhin synthetisierte Hilz das Benzo[*a*]carbazol **5** (Abb. 12), welches ein rigidisiertes aromatisches Desamino-Analogon von **4** darstellt, wobei die Cyanovinyl-Partialstruktur der Seitenkette hier Teil eines neu aufgebauten aromatischen Systems ist [40]. Die Verbindung **5** zeigte Kinase-inhibitorische Aktivitäten gegen CLK4, PIM1, PIM2 und STK17B. Die Testung von **4** und **5** fand im Rahmen eines *High-Throughput Screenings* in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. S. Knapp am Structural Genomics Consortium der University of Oxford statt.



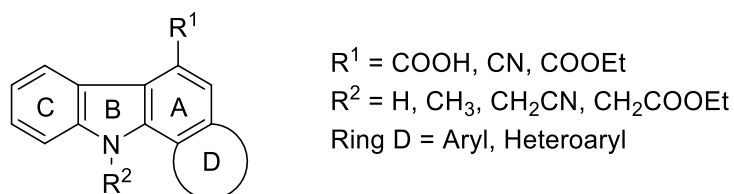
**Abb. 12:** Strukturelle Analogie zwischen dem Phenylindol **4**, seinem rigidisierten aromatischen Desamino-Analogon **5** und 11*H*-Benzo[*a*]carbazol (**6**)

Wie Hilz in seinen Arbeiten bereits zeigte, kann **5** per Eintopfsynthese ausgehend von 2-Brom-6,7-dichlorindol-3-yl-acetonitril durch Reaktion mit 2-Formylphenylboronsäure unter Suzuki-Bedingungen erhalten werden. Nach erfolgter Suzuki-Kupplung kommt es unter den alkalischen Reaktionsbedingungen spontan zu einer intramolekularen Knoevenagel-Kondensation der CH-aziden Cyanomethylen-Gruppe und der freien Aldehyd-Funktion.



### 2.1.1.4 Zielstruktur: Benzo[a]carbazol-Analoga

In dieser Arbeit sollten aufgrund der Testergebnisse der oben genannten Verbindungen Moleküle synthetisiert werden, die die wesentlichen Strukturelemente der gezeigten Leitstrukturen miteinander verbinden. Ein Ziel dieser Arbeit war, durch gezielte strukturelle Modifikationen von **1** neue Inhibitoren der DYRK1A vom Typ der Benzo[a]carbazole zu entwickeln, die vorerst keine Halogen-Substituenten an Ring C des Carbazol-Grundkörpers tragen sollten. Es sollte einerseits wie bei **1** eine Carbonsäure-Gruppe in Position 6 des Benzo[a]carbazol-Grundkörpers eingeführt werden um zu untersuchen, ob die ansatzweise bekannten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von **1** auf die anvisierten Desaza-Analoga mit Benzo[a]carbazol-Grundgerüst übertragbar sind. Andererseits sollten weitere Substituenten mit einem -I bzw. -M-Effekt eingeführt werden, die im Gegensatz zur freien Carbonsäure nur Wasserstoffbrücken-Akzeptoren sind. Inspiriert durch die Untersuchungen von Wurzlbauer zu Harmin-Analoga [78] sollten zusätzlich verschiedene *N*-substituierte Analoga entwickelt werden. Außerdem sollte der anellierte Phenylring (Ring D), durch verschiedene Heterocyclen ersetzt werden.



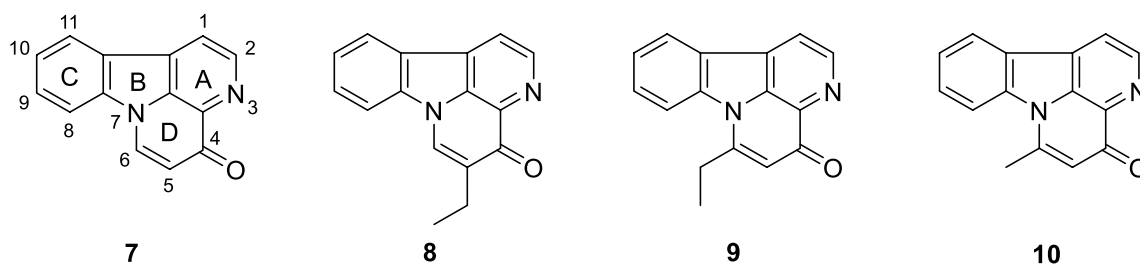
**Abb. 13:** Geplante Kombination der aktivsten Substituenten am Carbazol-Grundkörper

## 2.1.2 Canthin-4-one

### 2.1.2.1 Leitstruktur: Norisotuboflavin (**10**)

Die Canthin-4-one repräsentieren eine sehr kleine Naturstoffklasse [79]. Bisher sind Tuboflavin (**8**, Abb. 14), Isotuboflavin (**9**, Abb. 14) und Norisotuboflavin (**10**, Abb. 14) die einzigen bekannten Vertreter [80, 81]. Sowohl **8**, **9** und **10**, als auch einige synthetische Derivate zeigten signifikante antimikrobielle Aktivitäten [82]. Außerdem zeigten synthetische Canthin-4-one inhibitorische Eigenschaften gegen Phosphodiesterasen [83]. Bereits in den 1960er Jahren wurden vielstufige Synthesen beschrieben, um die Strukturen der drei Alkaloide aufzuklären [84-86]. Allerdings waren die Gesamtausbeuten sehr gering. Puzik entwickelte in unserem Arbeitskreis den ersten effizienten Zugang zum unsubstituierten Canthin-4-on (**7**) durch Reaktion von 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin mit Bredericks Reagenz (*tert*-Butoxy-bis(dimethylamino)methan), bzw. zu Norisotuboflavin mit dem entsprechenden Amidacetal

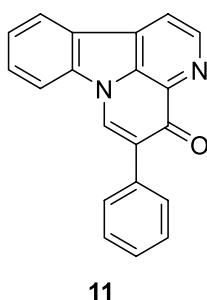
(*N,N*-Dimethylacetamididimethylacetal). Die daraus resultierenden tertiären Enaminoketone cyclisieren unter den Reaktionsbedingungen spontan zu den Tetracyclen **7** bzw. **10** [87].



**Abb. 14:** Canthin-4-on (**7**), Tuboflavin (**8**), Isotuboflavin (**9**) und Norisotuboflavin (**10**)

### 2.1.2.2 Leitstruktur: 5-Phenylcanthin-4-on (**11**)

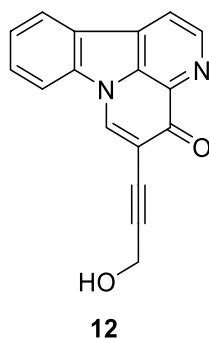
Das von Puzik aus **7** durch Iodierung mit *N*-Iodsaccharin und anschließende Suzuki-Kupplung synthetisierte 5-Phenylcanthin-4-on (**11**) [88] wurde am Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herms in einem High-Throughput Screening in einem bei Morbus Alzheimer relevanten Calcium-Homöostase-Assay getestet. Hierbei war **11** in der Lage, die pathologisch erhöhte Calciumfreisetzung aus dem Endoplasmatischen Retikulum wieder zu verringern.



**Abb. 15:** 5-Phenylcanthin-4-on (**11**) nach Puzik [88]

### 2.1.2.3 Leitstruktur: 5-(3-Hydroxyprop-1-in-1-yl)-canthin-4-on (**12**)

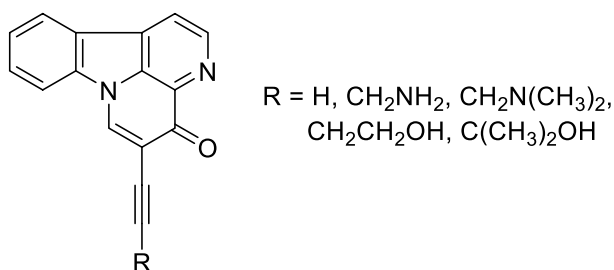
Das Alkin **12** wurde von Puzik [88] im Rahmen seiner Dissertation in unserem Arbeitskreis synthetisiert. Spätere Testergebnisse lieferten Erkenntnisse über signifikante antimykotische Aktivität von **12** gegenüber den Pilzen *Candida glabrata* und *Yarrowia lipolytica*. Müller [89] entwickelte in unserem Arbeitskreis einen Sterolbiosynthese-Assay zur Aufklärung des Inhibitionsverhaltens von Sterolbiosynthese-Inhibitoren, bei dem *Yarrowia lipolytica* als Testkeim eingesetzt wird. Hierbei stellte sich heraus, dass **12** nicht in die Ergosterolbiosynthese eingreift. Die antimykotische Aktivität von **12** muss daher auf einem anderen, bisher unbekannten Effekt basieren.



**Abb. 16:** 5-(3-Hydroxyprop-1-yn-1-yl)-canthin-4-on (**12**) nach Puzik [88]

#### 2.1.2.4 Zielstruktur: Einführen von verschiedenen Alkynyl-Resten in Position 5

Die Verbindung **12** ist das bisher einzige bekannte Beispiel unter den Canthin-4-onen, das in Position 5 mit einem Alkin-Rest substituiert ist. Daher sollten ausgehend von 5-Iodcanthin-4-on mittels Sonogashira-Kupplungen weitere Alkin-substituierte Analoga synthetisiert werden, um Rückschlüsse zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen ziehen zu können.

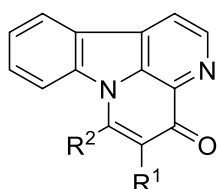


**Abb. 17:** Geplante Variationen durch Einführen von verschiedenen Alkin-Substituenten in Position 5

#### 2.1.2.5 Zielstruktur: 5-substituierte, 6-substituierte und 5,6-disubstituierte Canthin-4-one

Um herauszufinden, ob der Phenylring in Position 5 essentiell für die Aktivität im Calcium-Homöostase-Assay ist, war es das Ziel, verschiedene Analoga von **11** mittels Suzuki-Kupplung zu synthetisieren. Auf diese Weise sollten diverse aromatische und heteroaromatische Substituenten in Position 5 eingeführt werden.

Des Weiteren sollte eine Methode entwickelt werden, die einen flexiblen Zugang zu Substituenten in Position 6 liefert. Außerdem sollte ein Zugang zu disubstituierten Analoga mit verschiedenen Substituenten in den Positionen 5 und 6 entwickelt werden. Bisher gibt es noch keine Untersuchungen zu den biologischen Aktivitäten von Canthin-4-onen mit Substituenten in Position 6 und über disubstituierte Canthin-4-one mit Substituenten in den Positionen 5 und 6.



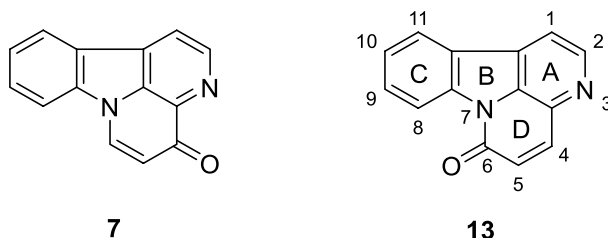
$R^1 = \text{H, Alkyl, Halogen, Aryl, Alkynyl}$   
 $R^2 = \text{H, Alkyl, Aryl}$

**Abb. 18:** Geplantes Canthin-4-on mit Substituenten in Position 5 und / oder Position 6

## 2.1.3 Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one

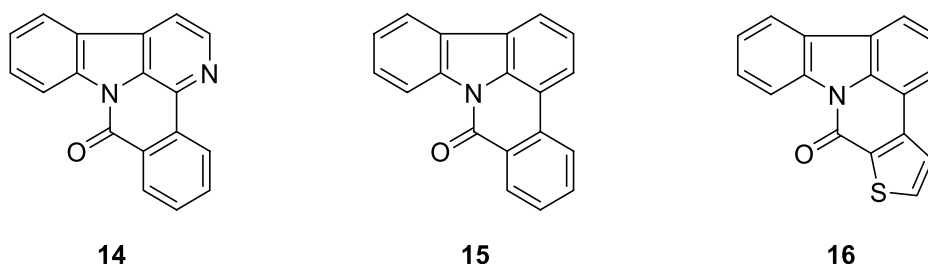
### 2.1.3.1 Leitstruktur: Benzodesazacanthin-6-on

Wie bereits an **7** schematisch dargestellt ist, leitet sich der Canthin-Grundkörper vom  $\beta$ -Carbolin ab, besitzt allerdings einen zusätzlichen Ring D.



**Abb.19:** Canthin-4-on (**7**) und Canthin-6-on (**13**)

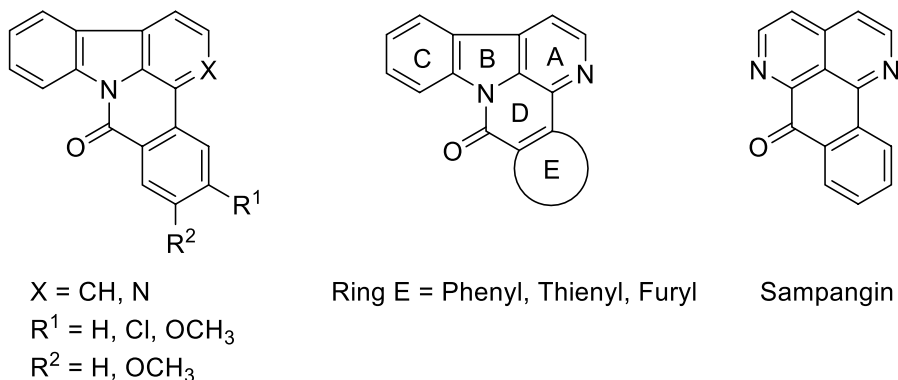
Naturstoffe mit einem Canthin-6-on-Grundkörper (**13**) sind im Vergleich zu den Canthin-4-onen deutlich umfangreicher erforscht. Einige davon besitzen antitumorale, antivirale, antibakterielle, antimykotische und antiparasitische Aktivitäten [79]. In Vorarbeiten in unserem Arbeitskreis wurde bereits ausführlich an biologisch aktiven polycyclischen Alkaloiden und davon abgeleiteten Verbindungen geforscht [36, 82, 90-95]. Dieser Weg sollte fortgeführt werden, da auch Carbazole und heterocyclische Analoga davon verschiedenste biologische Aktivitäten zeigen [96]. Benzocanthin-6-one vom Typ **14** besitzen antimykobakterielle und antimykotische Eigenschaften [96]. Das biologische Potential von Benzodesazacanthin-6-onen vom Typ **15** wurde bisher noch nicht beschrieben. Gehring hatte parallel zu meinen Arbeiten die Verbindungen **15** und **16** synthetisiert [97]. Die Testung dieser Verbindungen zeigten interessante Kinase-inhibitorische Aktivitäten gegenüber CLK- und DYRK-Subtypen.



**Abb. 20:** Benzocanthin-6-on (**14**) und die anellierte Desazacanthin-6-one (**15**) und **16** [97]

### 2.1.3.2 Zielstruktur: Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one

Am Canthin-6-on sollten aufgrund der Testergebnisse der Desaza-Verbindungen von Gehring aromatische und heteroaromatische Ringsysteme als Ring E anelliert werden. Außerdem sollten sowohl an **14** als auch an **15** verschiedene Substituenten am Ring E eingeführt werden, um dessen Elektronendichte zu variieren und die Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu ermöglichen. Des Weiteren sollte eine Carbonyl-Funktion in Position 6 anwesend sein. Durch die Carbonyl-Gruppe in Position 6 besitzen anellierte Canthin-6-one eine Chinonimin-Partialstruktur, welche auch das Alkaloid Sampangin (Abb. 21, vgl. Abschnitt 1.1) als zentrales Strukturelement besitzt. Auf diese Weise sollte eine antimikrobielle und antimykotische Aktivität wie beim Sampangin erreicht werden.



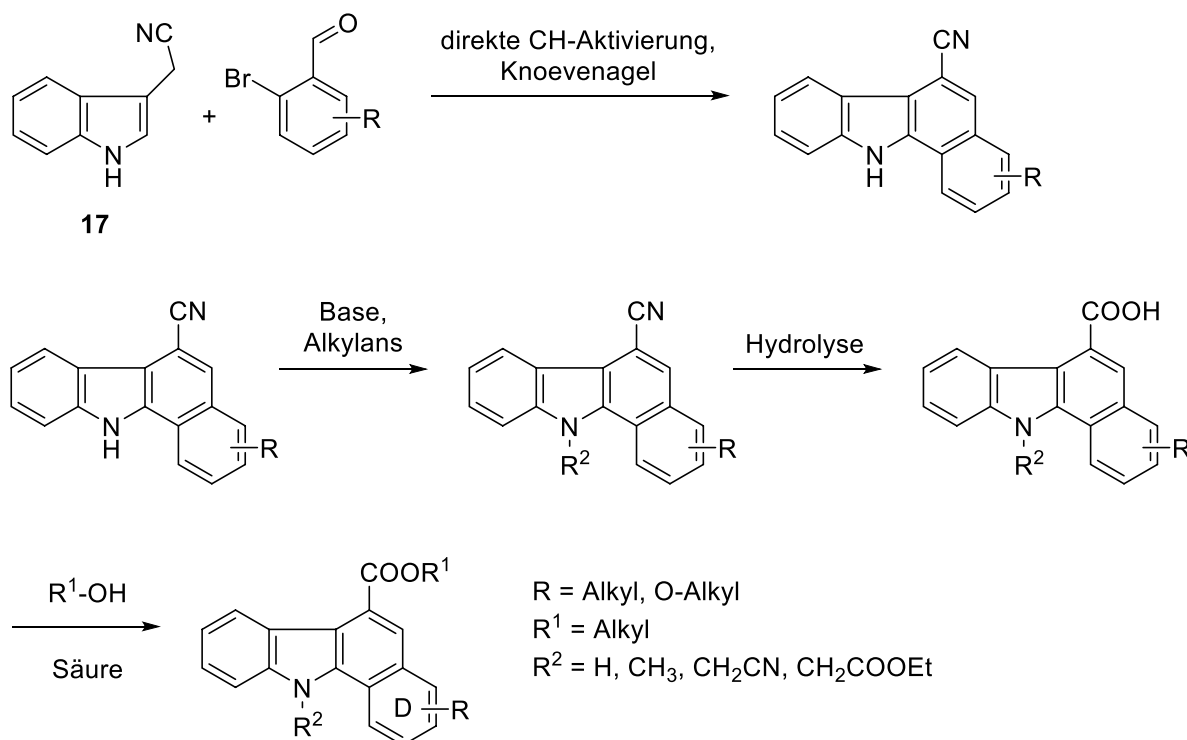
**Abb. 21:** Geplante anellierte Canthin-6-one, Desazacanthin-6-one und das Alkaloid Sampangin

## 2.2 Syntheseplanung

### 2.2.1. Anellierte Carbazole als potentielle Kinase-Inhibitoren

#### 2.2.1.1 Zielstruktur: Benzo[a]carbazol-Analoga

Die Darstellung von 11*H*-Benzo[a]carbazol-6-carbonitril-Analoga sollte analog der von Kianmehr [98] beschriebenen Synthese durchgeführt werden. Dabei sollten 2-(1*H*-Indol-3-yl)acetonitril (**17**) und 2-Brombenzaldehyd (und substituierte Analoga) in einer Palladium-katalysierten Eintopfreaktion direkt zum gewünschten Produkt umgesetzt werden. Kianmehr beschreibt dabei eine Knoevenagel-Kondensation der Cyanomethylen-Gruppe mit der Aldehyd-Funktion des Benzaldehyds gefolgt von einer anschließenden Palladium-vermittelten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfung an Position 2 des Indols. Auf diese Weise sollten verschieden substituierte 2-Brombenzaldehyde zu Benzo[a]carbazolen mit Substituenten an Ring D erhalten werden. Im nächsten Synthese-Schritt sollte am Pyrrol-Stickstoff alkyliert werden. Um mögliche Nebenreaktionen mit der CH-aziden Cyanomethylen-Gruppe von **17** zu vermeiden, sollte die Alkylierung erst auf der Stufe des Tetracyclus erfolgen. Als nächstes sollte das aromatische Nitril zur freien Carbonsäure hydrolysiert werden. Um die gewünschten Variationen in Position 6 zu erhalten, sollte daraufhin die Carbonsäure säurekatalysiert in die entsprechenden Ester-Derivate überführt werden.



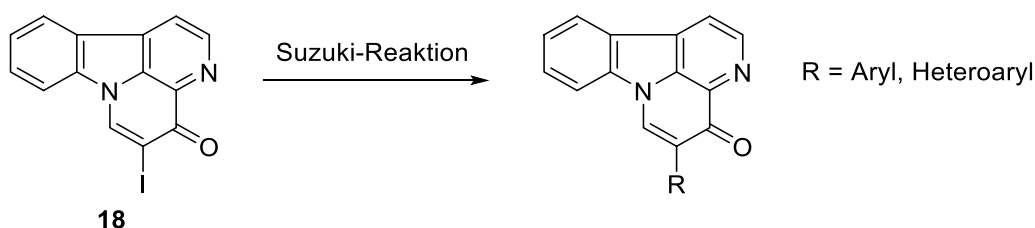
**Abb. 22:** Strategie zur Darstellung verschieden substituierter Benzo[a]carbazole

Nach der in Abb. 22 skizzierten Synthesestrategie sollten sich mit den kommerziell erhältlichen aromatischen Aldehyden 3-Bromthiophen-2-carbaldehyd, 2-Bromthiophen-3-carbaldehyd und 3-Brom-2-formylfuran auch die entsprechend anellierten Thieno[a]carbazole und Furo[a]carbazole darstellen lassen.

## 2.2.2 Canthin-4-one

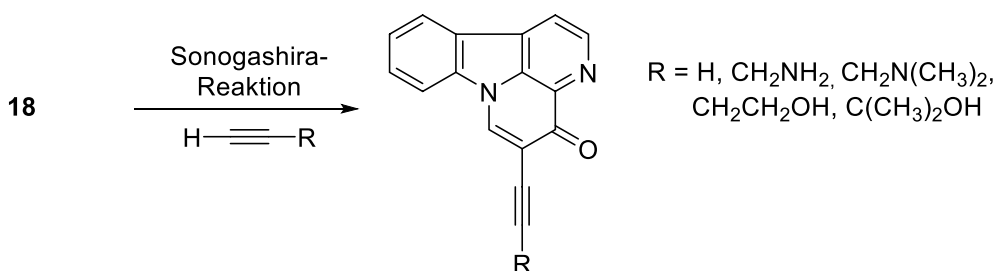
### 2.2.2.1 Substitution in Position 5

Puzik [88] hatte in seinen Arbeiten bereits das als Edukt für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen geeignete 5-Iodcanthin-on (**18**) beschrieben und ausgehend von **18** 5-Phenylcanthin-4-on (**11**) mittels Suzuki-Kupplung dargestellt. In Anlehnung an diese Methode sollten sich ausgehend von **18** und kommerziell erhältlichen Aryl- und Heteroarylboronsäuren bzw. -boronsäurepinacolestern mittels einer mikrowellenbasierten Suzuki-Reaktion die gewünschten Verbindungen darstellen lassen.



**Abb. 23:** Geplante Synthese 5-Aryl bzw. Heteroaryl-substituierter Canthin-4-one

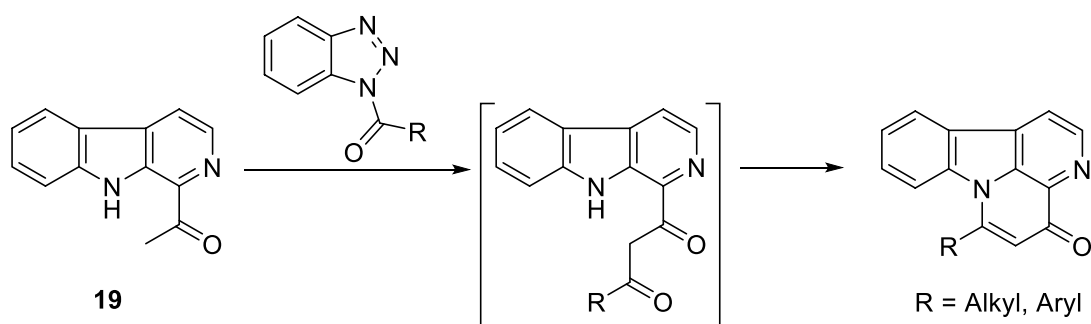
Die Analoga des 5-(3-Hydroxyprop-1-in-1-yl)-canthin-4-ons (**12**) sollten aus 5-Iodcanthin-4-on (**18**) mittels einer Sonogashira-Reaktion synthetisiert werden.



**Abb. 24:** Geplante Synthese der 5-Alkin-substituierten Canthin-4-one

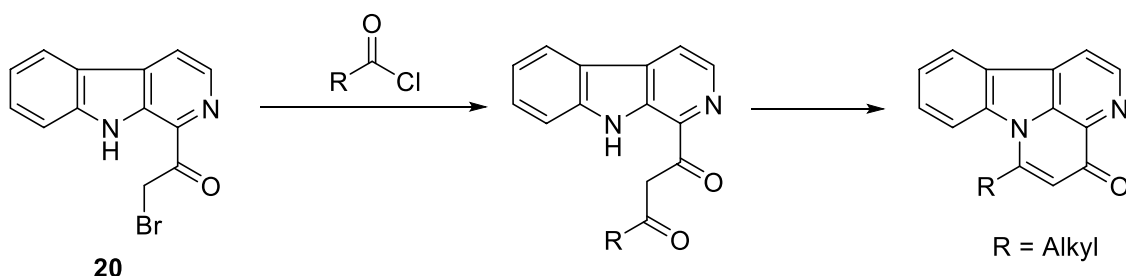
### 2.2.2.2 Substitution in Position 6 durch einen neuen Zugang zum Canthin-4-on-Grundgerüst

Puzik [88] konnte aus 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**19**) mit Orthoameisensäure-Derivaten unsubstituierte Canthin-4-one herstellen, mit *N,N*-Dimethylacetamid dimethylacetal ein 6-methyliertes Canthin-4-on (**10**). Amidacetale längerkettiger Carbonsäuren sind allerdings kommerziell nicht erhältlich und auch nur umständlich herzustellen. In einer ersten Syntheseroute sollten daher leichter zugängliche Bausteine gesucht werden. In einer Claisen-ähnlichen Kondensation sollten 1,3-Diketon-Derivate in Position 1 des  $\beta$ -Carbolins dargestellt werden, die in einer Eintopfstrategie zu 6-substituierten Canthin-4-onen cyclisiert werden sollten. Hierzu sollte **19** in Anlehnung an die 1,3-Diketon-Synthese nach Lim [99] mit *N*-Acyl-Benzotriazolen in Gegenwart von Magnesiumbromid-Diethyletherat und Hünig-Base (Diisopropylethylamin) umgesetzt werden, um nach erfolgter Cyclisierung Canthin-4-one mit Substituenten in Position 6 zu erhalten.



**Abb. 25:** Geplante Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen

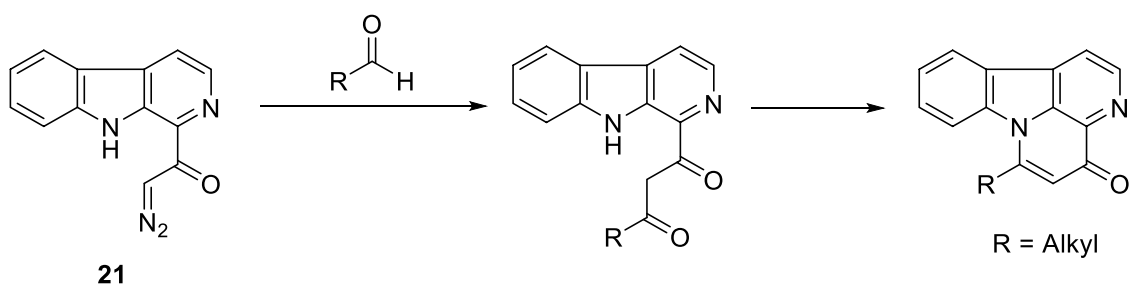
Alternativ könnte das bekannte [100]  $\alpha$ -Brom-1-acetyl- $\beta$ -carbolin (**20**) mit den entsprechenden Säurechloriden in Gegenwart von Gallium(III)iodid nach Chen [101] zu 1,3-Diketonen führen, die sich anschließend unter Wasserabspaltung zu 6-substituierten Canthin-4-onen cyclisieren lassen sollten.



**Abb. 26:** Geplante Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen aus einem  $\alpha$ -Bromketon

Eine weitere Alternative könnte die Umsetzung von  $\alpha$ -Diazo-1-acetyl- $\beta$ -carbolin (**21**) [100] mit Aldehyden in Gegenwart von Zinn(II)chlorid nach Padwa [102] zu entsprechenden 1,3-Diketon-Intermediaten sein.



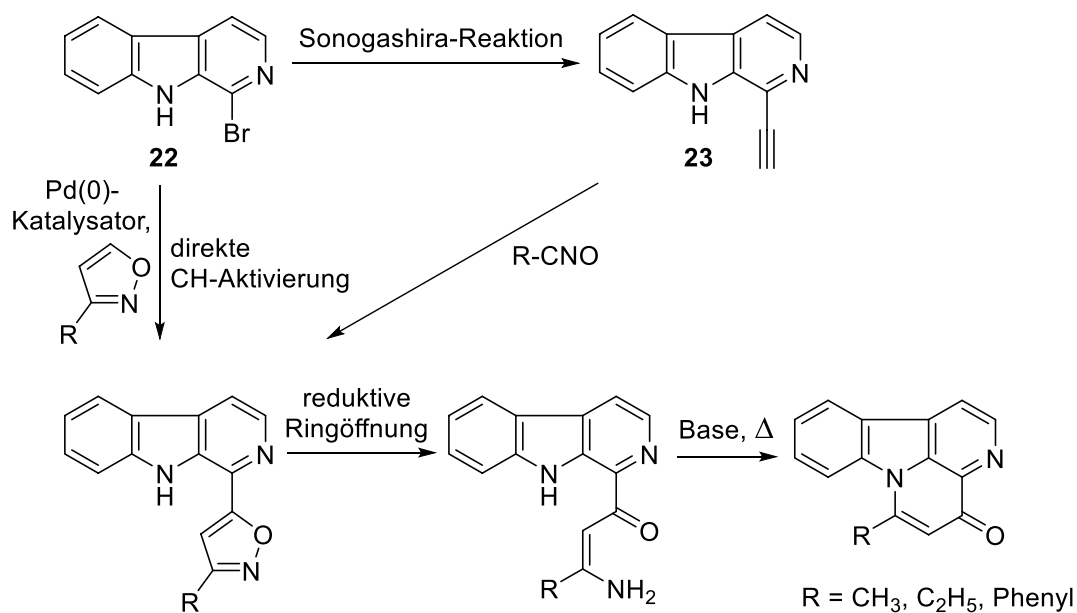


**Abb. 27:** Geplante Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen aus einem  $\alpha$ -Diazoketon

In einer zweiten Syntheseroute sollte eine Alternative zu **19** als Edukt gefunden werden. Ausgegangen werden sollte hier von 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**), das in den Arbeiten von Hildebrand [103] beschrieben wurde.

Direkte CH-Aktivierung an Position 5 von 3-substituierten Isoxazolen und Palladium-katalysierte Kupplung mit **22** sollte in den Positionen 3 und 5 disubstituierte Isoxazole liefern, die durch reduktive Ringöffnung in primäre Enaminoketone überführt werden könnten. Diese müssten sich wiederum in ähnlicher Weise, wie die bereits von Puzik [87] beschriebenen tertiären Enaminoketone, hier unter Eliminierung von Ammoniak, zu 6-substituierten Canthin-4-onen cyclisieren lassen.

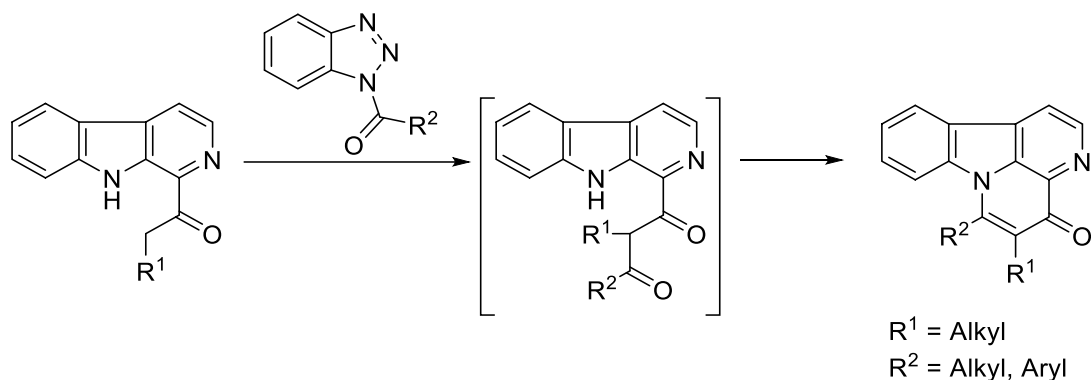
Ein alternativer Zugang zu 3,5-disubstituierten Isoxazolen sollte mittels einer Sonogashira-Reaktion möglich sein. So sollte aus **22** die Darstellung von 1-Ethynyl- $\beta$ -carbolin (**23**) gelingen. Eine anschließende 1,3-dipolare Cycloaddition mit Nitriloxiden würde die entsprechenden Isoxazol-Derivate liefern. Die darauf folgende reduktive Ringöffnung zu primären Enaminoketonen und die Cyclisierung zu den 6-substituierten Canthin-4-onen würden wie oben geschildert ablaufen.



**Abb. 28:** Geplante Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen über Isoxazole

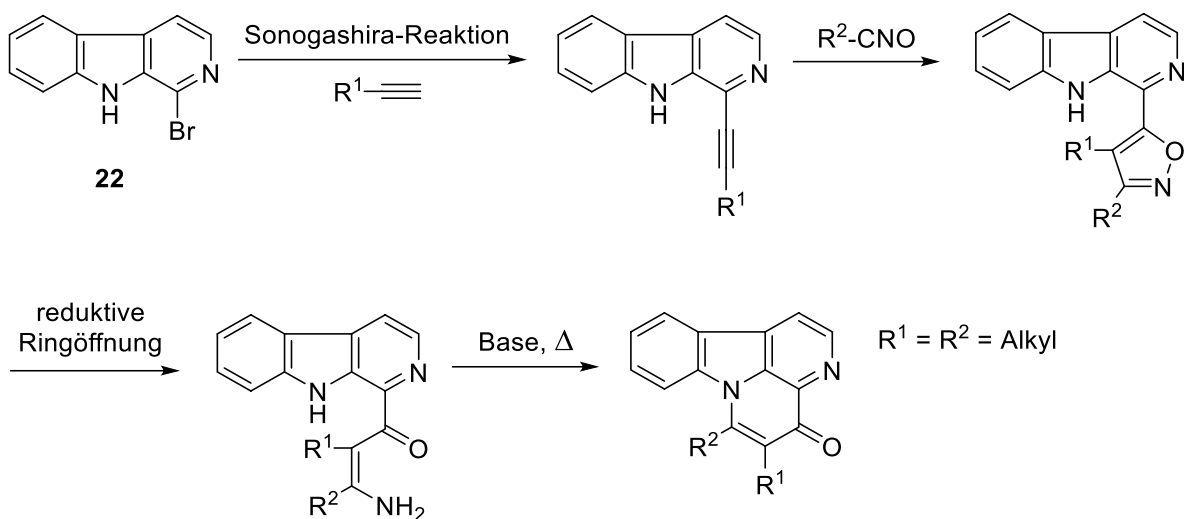
## 2.2.2.3 Substitution in Position 5 und Position 6

In Analogie zu der in Abschnitt 2.2.2.2 angeführten Synthesestrategie sollten sich ausgehend von  $\beta$ -Carbolenen mit größeren Acyl-Resten an C-1 mit geeigneten Acylierungsreagenzien ebenfalls in einem Schritt 5,6-disubstituierte Canthin-4-one darstellen lassen.



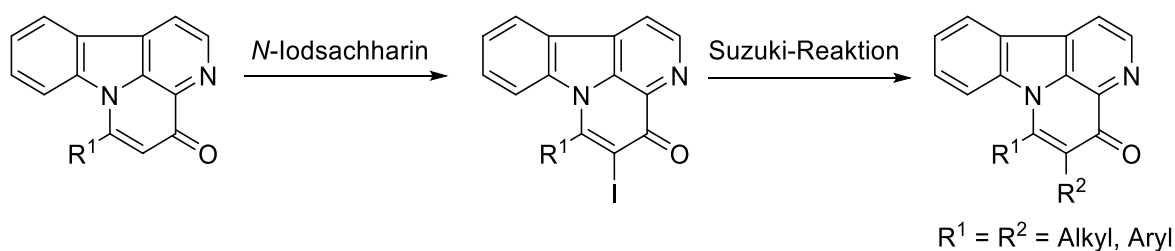
**Abb. 29:** Geplante Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen aus 1-Acyl- $\beta$ -carbolenen

Auch über die zweite Syntheseroute mit intermediären 1-Isoxazolyl- $\beta$ -carbolenen sollte es möglich sein, 5,6-disubstituierte Canthin-4-one darzustellen. Hierfür müsste **22** mittels einer Sonogashira-Reaktion mit einem terminalen Alkin gekuppelt werden. Das resultierende Alkin-substituierte  $\beta$ -Carboline sollte mittels einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit einem Nitriloxid ein 3,4,5-trisubstituiertes Isoxazol liefern. Anschließend würde eine reduktive Ringöffnung zu einem primären Enaminoketon führen, das sich unter Ammoniak-Abspaltung zum 5,6-disubstituierten Canthin-4-on cyclisieren lassen sollte.



**Abb. 30:** Geplante Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen über Isoxazole

Alternativ sollten sich 5,6-disubstituierte Canthin-4-one in Anlehnung an die in Kap. 2.2.2.1 beschriebene Methode aus 6-substituierten Canthin-4-onen durch Iodierung an C-5 und nachfolgende Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen herstellen lassen.

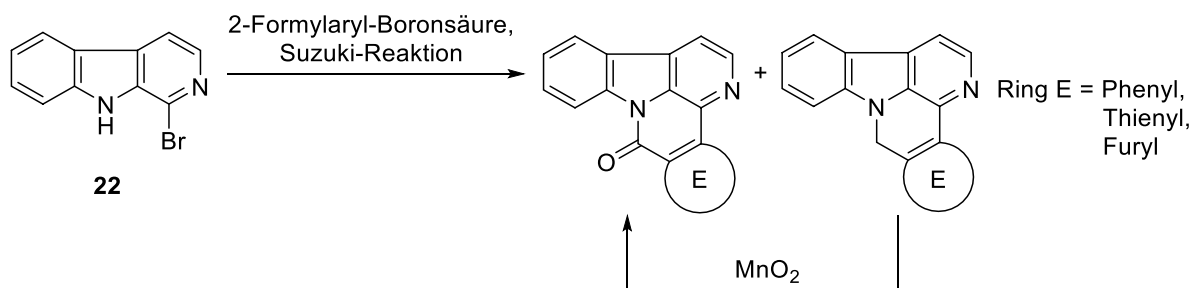


**Abb. 31:** Alternative Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen

### 2.2.3 Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one

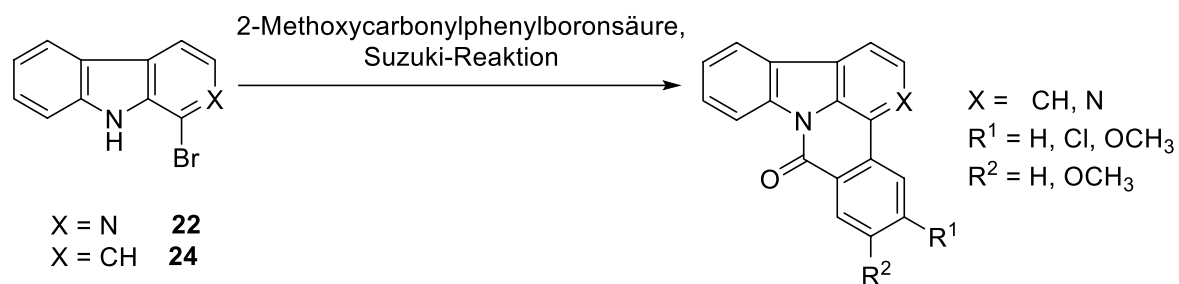
Gehring [97, 104] beschrieb in seinen Arbeiten einen neuen Syntheseweg zu pentacyclischen anellierten Pyridocarbazolen. Bei der Umsetzung von 1-Bromcarbazol (**24**) mit 2-Formylphenylboronsäure, bzw. 2-Formylthiophen-3-boronsäure unter Suzuki-Bedingungen, beobachtete Gehring, dass im Anschluss an die Suzuki-Kupplung ein spontaner Ringschluss zu Pentacyclen vom Typ der Benzodesazacanthin-6-one erfolgt. Das Produkt besaß allerdings nicht die erwartete Halbaminale-Partialstruktur. Stattdessen wurden zwei Produkte in äquimolaren Mengen erhalten, ein Methylen- und ein Lactam-Produkt. Gehring schlussfolgerte, dass eine Disproportionierung des intermediär gebildeten cyclischen Halbaminals stattgefunden haben muss. Überraschenderweise führte die Umsetzung von **24** mit 3-Formylthiophen-2-boronsäure nicht zu den erwarteten Produkten.

Ausgehend von **22** sollten in analoger Weise Pentacyclen vom Typ der Benzocanthin-6-one (**14**) dargestellt werden. **22** sollte mit 2-Formylphenylboronsäure, 2-Formylthiophen-3-boronsäure, 3-Formylthiophen-2-boronsäure und 3-Formylfuran-2-boronsäure in einer Suzuki-Reaktion umgesetzt werden. Da v.a. die Verbindungen mit einer Carbonyl-Funktion in Position 6 des Canthin-Grundkörpers von Interesse waren, sollten durch Nachoxidation mit Braunstein die Ausbeuten der Zielverbindungen verbessert werden.



**Abb. 32:** Geplante Synthese der Benzocanthin-6-on-Analoga

Um die Notwendigkeit einer Nachoxidation der reduzierten Form zu vermeiden, bot es sich an, anstelle von 2-Formyl-substituierten Boronsäuren die entsprechenden Ester-substituierten Boronsäuren zu verwenden. Der Carbonyl-Kohlenstoff im Ester besitzt die gleiche Oxidationsstufe wie im gewünschten Lactam-Produkt, daher sollte auf diese Weise nur das Carbonyl-Produkt entstehen. Die Anwendbarkeit dieser Methode sollte für Carbazole und  $\beta$ -Carboline überprüft werden.



**Abb. 33:** Geplante Synthese der Benzocanthin-6-on-Analoga und Benzodesazacanthin-6-on-Analoga mit 2-Methoxycarbonylphenylboronsäuren

### 3. Synthesen

#### 3.1 Allgemeine Methoden zur Darstellung von Benzo[a]carbazolen

Benzo[a]carbazole und Analoga ziehen aufgrund der vielfältigen biologischen Aktivitäten dieser Substanzklasse seit Jahren großes Interesse auf sich. Dies führte zur Entwicklung zahlreicher Synthesemethoden zur Darstellung des Benzo[a]carbazol-Grundkörpers und seinen mit verschiedenen Heterocyclen anellierten Analoga. Um zu veranschaulichen, dass eine Darstellung ausgehend von verschiedenen Edukten auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen kann, werden in diesem Abschnitt einige bedeutende Synthesemethoden vorgestellt.

##### 3.1.1 Darstellung mittels oxidativer Photocyclisierung

Beccalli et al. [105, 106] beschrieben 1998 eine Totalsynthese des Furo[3,2-a]carbazol-Alkaloids Furostifolin. Nachdem Verbindung **25** in Gegenwart von LDA und Acetanhydrid zu **26** umgesetzt wurde, konnte das Enol **26** in das Triflat **27** überführt werden. Die anschließende Stille-Kupplung von **27** mit 2-(Tributylstannyl)furan lieferte Verbindung **28**. Der entscheidende Syntheseschritt war die oxidative Photocyclisierung zum Tetracyclus **29**. Als Oxidationsmittel wurde elementares Iod verwendet. Um zum gewünschten Alkaloid zu gelangen wurde im Folgenden noch mit Kaliumhydroxid in wässrigem Methanol zum Entfernen der Ethylcarbamatschutzgruppe am Indol-Stickstoff und des Esters in Position 6 erhitzt.

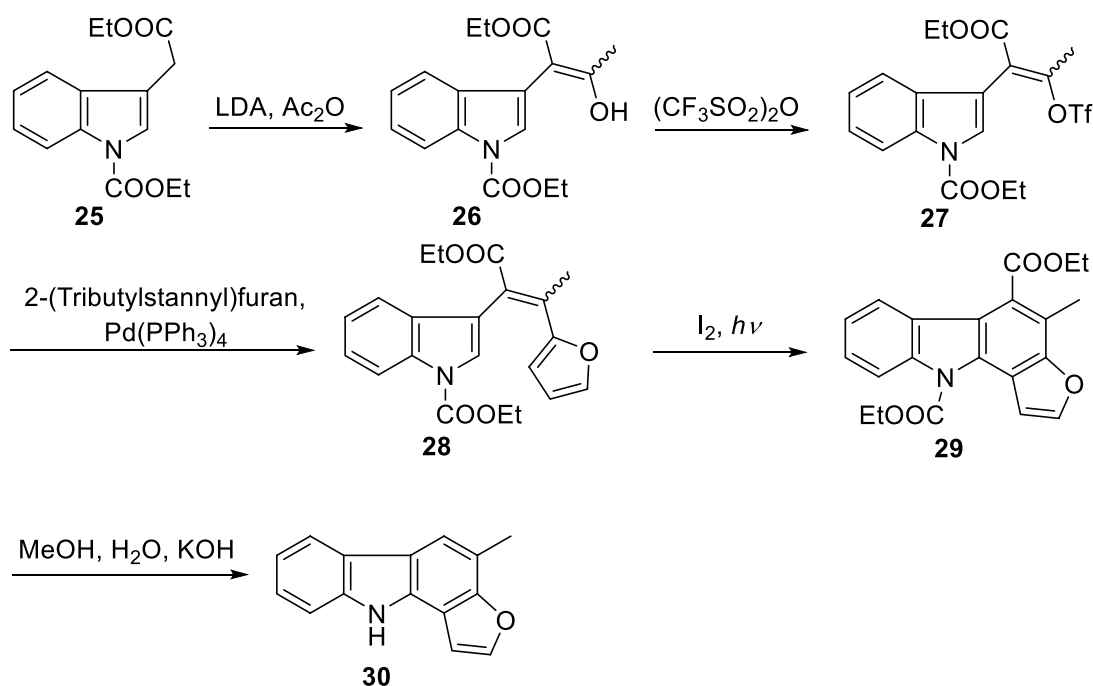


Abb. 34: Darstellung von Furostifolin nach Beccalli

### 3.1.2 Darstellung mittels reduktiver Cyclisierung von *ortho*-Nitrobiarylen

Eine elegante Methode zur Darstellung von Benzo[*a*]carbazol-Analoga ist die reduktive Cyclisierung von *ortho*-Nitrobiarylen, die 1999 von Timári et al. publiziert wurde [107]. Die Boronsäure **31** wurde in einer Suzuki-Kupplung mit 2-Bromnitrobenzol zu 7-Methyl-5-(2-nitrophenyl)benzofuran (**32**) umgesetzt. Daraufhin konnte **32** mit Triethylphosphit in einer reduktiven Cyclisierung über ein Nitren-Intermediat zu **30** cyclisiert werden.

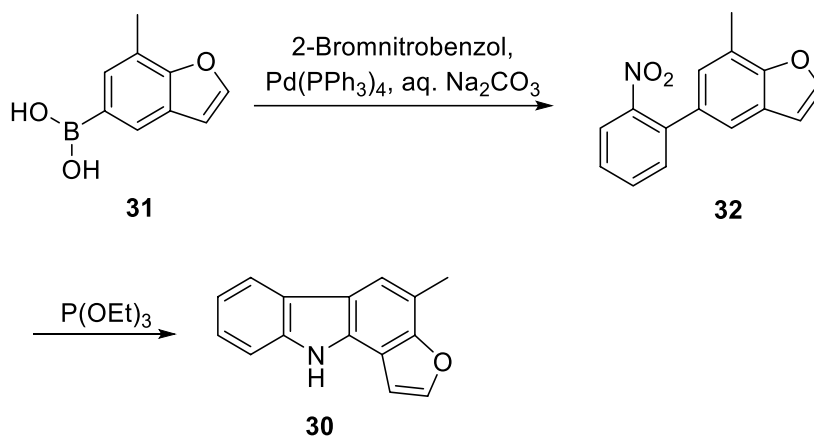


Abb. 35: Darstellung von Furostifolin nach Timári

### 3.1.3 Darstellung mittels oxidativer Palladium-vermittelter Cyclisierung

Hill et al. [108] beschrieben die Synthese des Maleimidobenzo[*a*]carbazols **36**. Bromierung des Phenylsuccinimids **33** führte unter gleichzeitiger Dehydrierung zum Maleinimid **34**. Die anschließende Reaktion von **34** mit Indolylmagnesiumbromid lieferte Verbindung **35**, welche daraufhin mit Palladium(II)acetat in essigsäurem Milieu oxidativ zu 5,6-Maleimido-11*H*-benzo[*a*]carbazol (**36**) cyclisiert werden konnte.

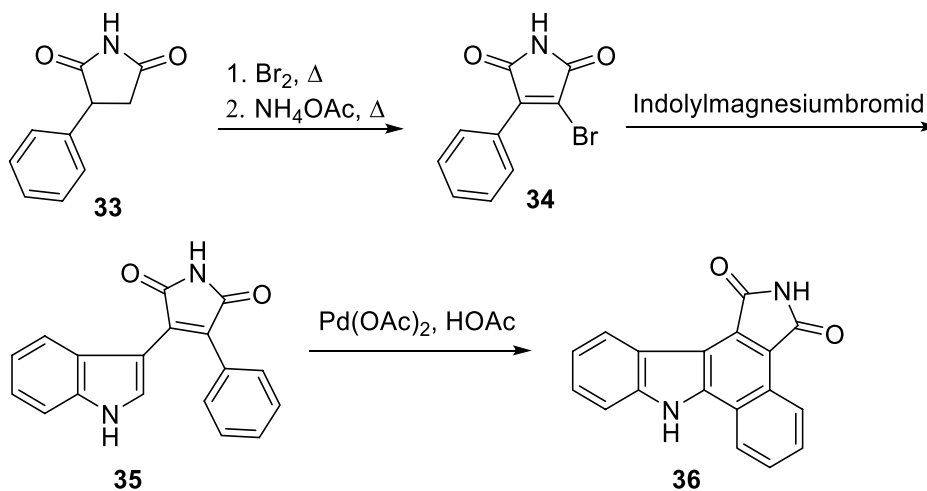
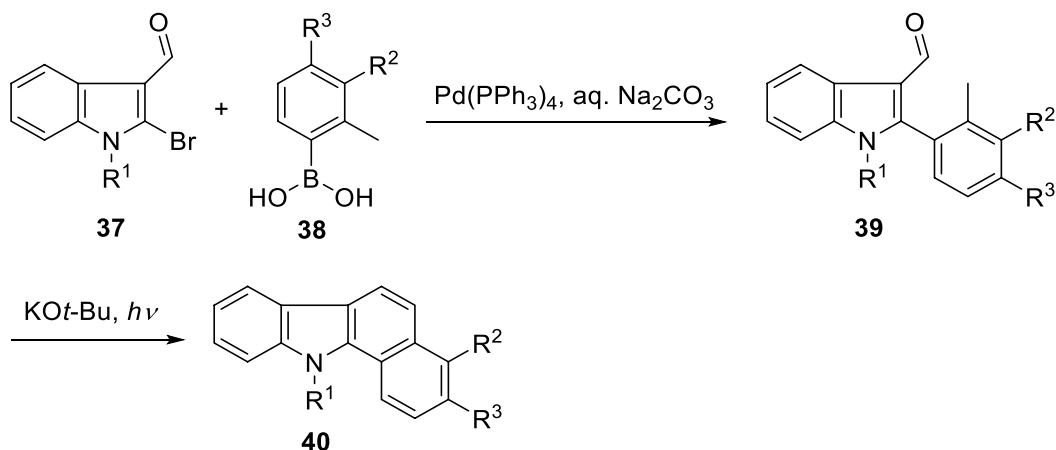


Abb. 36: Palladium-vermittelte Cyclisierung

### 3.1.4 Darstellung mittels Basen-vermittelter Photocyclisierung

Eine weitere Möglichkeit Benzo[*a*]carbazol-Analoga mittels Photocyclisierung darzustellen, wurde von De Koning et al. [109, 110] ausgehend von 2-Bromindol-3-yl-carbaldehyd **37** beschrieben. In einem ersten Syntheseschritt wurde **37** mittels Suzuki-Kupplung mit 2-Methylphenylboronsäure **38** zum 2-Arylindol-3-yl-carbaldehyd **39** umgesetzt. Die anschließende Photocyclisierung zu **40** fand in Gegenwart von Kalium-*tert*-butanolat bei 70 - 80 °C statt. Ein großer Vorteil dieser Methode sind die milden Reaktionsbedingungen.

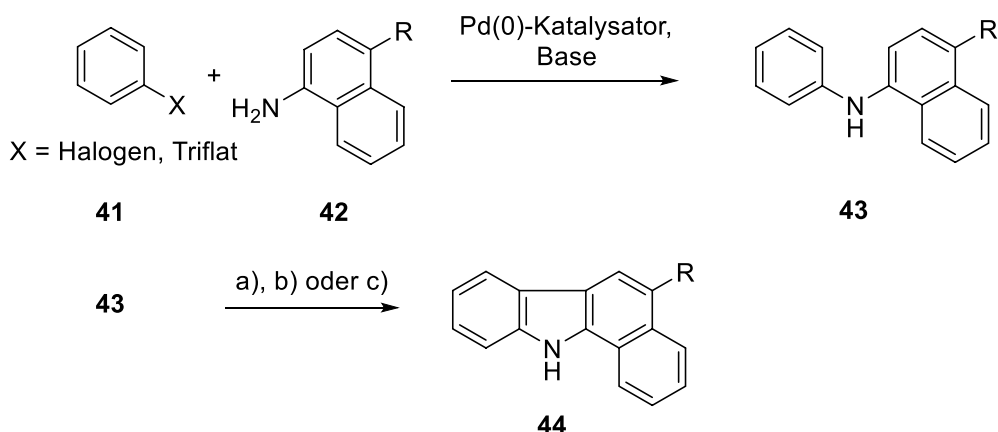


**Abb.37:** Benzo[*a*]carbazole durch Basen-vermittelte Photocyclisierung

### 3.1.5 Darstellung mittels oxidativer Cyclisierung ausgehend von Diarylaminen

Um die für die Cyclisierung notwendigen Diarylamine zu erhalten, wird in den meisten Fällen die Palladium-katalysierte Hartwig-Buchwald-Aminierung verwendet. Diarylamine lassen sich mit dieser Methode oft in sehr guten Ausbeuten unter milden Reaktionsbedingungen aus Arylhalogeniden oder -triflaten und Anilinen darstellen [111-113].

Für die finale Cyclisierung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung [114]. Die bereits in Abschnitt 3.1.3 diskutierte oxidative Palladium-vermittelte intramolekulare Cyclisierung besitzt hierbei den Vorteil, dass viele funktionelle Gruppen toleriert werden [115]. Auch die Verwendung von Palladium(II)acetat mit Kupfer(II)acetat als Cokatalysator gehört zu den Methoden, die es ermöglichen unter milden Bedingungen zu arbeiten [96, 116-119]. Weitere Möglichkeiten sind die photochemische Cyclisierung mit oder ohne elementarem Iod oder die thermische Cyclisierung bei allerdings sehr hohen Temperaturen von bis zu 540 °C [96].

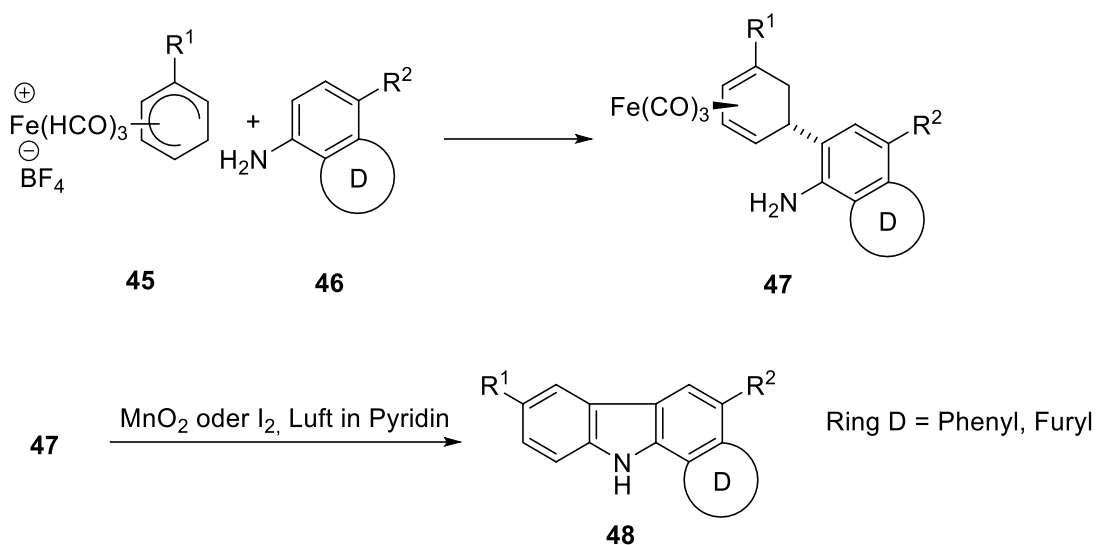


**Abb. 38:** Darstellung von Benzo[a]carbazolen aus Diarylaminen

a)  $\Delta$  und / oder  $h\nu$  und / oder  $I_2$  b)  $Pd(OAc)_2$ , HOAc,  $\Delta$  c)  $Pd(OAc)_2$ ,  $Cu(OAc)_2$ , HOAc,  $\Delta$

### 3.1.6 Darstellung aus Übergangsmetall-Komplexen

Die Darstellung von Benzo[a]carbazol-Analoga ist auch aus Übergangsmetall-Komplexen möglich. Hierbei kommt es zu einer elektrophilen aromatischen Substitution der entsprechenden Übergangsmetall-Komplexe **45** an in der Regel elektronenreiche Anilin-Derivate **46**. Die anschließende Cyclisierung des resultierenden Arylamins **47** zum entsprechend substituierten Benzo[a]carbazol-Analogen **48** kann sowohl mit aktiviertem Braunstein als auch mit elementarem Iod in Gegenwart von Luftsauerstoff in Pyridin durchgeführt werden. Die als Elektrophile verwendeten Übergangsmetall-Komplexe sind zumeist Tricarbonylisen-koordinierte Cyclohexadienylm-Ionen. Alternativ können, je nach Problemstellung, auch entsprechende Molybdän-Komplexe genutzt werden. Auch diese Methode ermöglicht es, die entsprechenden Reaktionen unter sehr milden Bedingungen durchzuführen [96, 111, 120].



**Abb. 39:** Darstellung durch Übergangsmetall-Komplexe



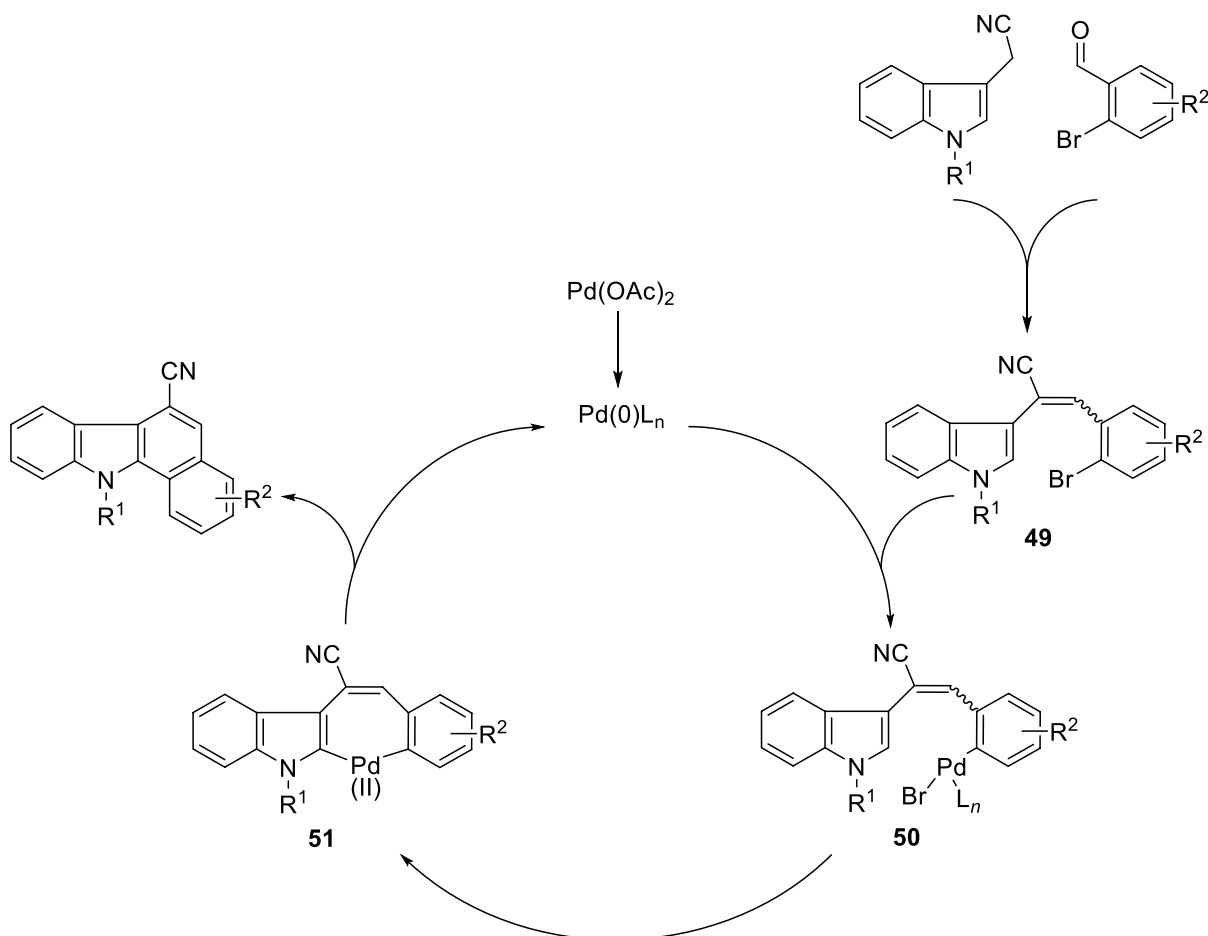
## 3.2 Anellierte Carbazole als potentielle Kinase-Inhibitoren

### 3.2.1 Synthese von 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonitril (53) und Analoga über direkte CH-Aktivierung

Wie bereits in Abschnitt 2.1.1 besprochen wurde gehören Benzo[*a*]carbazole und deren Analoga zu den polycyclischen aromatischen Verbindungen mit einem besonderen Kinase-inhibitorischen Potential. Der Aufbau des Benzo[*a*]carbazol-Grundgerüsts durch die Knüpfung einer neuen Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung kann über verschiedene Methoden, wie z.B. thermische- oder photochemische Cyclisierung, nach Fischer-Borsche oder pericyclische Reaktionen erfolgen [96]. Eine weitere Möglichkeit stellen übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplungs-Reaktionen dar [96, 121], die zwar den Vorteil haben, dass sie häufig unter milden Reaktionsbedingungen durchgeführt werden können, jedoch auch einige Nachteile mit sich bringen. Bei den klassischen Kreuzkupplungs-Reaktionen werden Organometallverbindungen, z.B. Zink-, Aluminium-, Zinn- oder Magnesium-Organyle, oder alternativ Bor- oder Silicium-Organyle mit aromatischen, vinylischen, oder allylischen Halogen-Verbindungen unter Übergangsmetallkatalyse umgesetzt. Auf diese Weise lassen sich hohe Ausbeuten bei milden Bedingungen erzielen. Andererseits bringt dieser Reaktions-Typ auch einige Nachteile mit sich. Beide Kupplungspartner müssen dabei in aktivierter Form vorliegen. Das bedeutet, dass die eigentlichen Edukte in vorgeschalteten Reaktionen zu den eigentlichen Kupplungspartnern umgesetzt werden müssen und somit mehrere Syntheseschritte benötigt werden. Ferner kann es so zu einer geringeren Gesamtausbeute kommen. Außerdem fallen stöchiometrische Mengen an Nebenprodukten aus den Aktivierungsreagenzien an, die während der Aktivierungsreaktionen oder bei der eigentlichen Kreuzkupplungsreaktion entstehen und eine Abtrennung erfordern. Hierbei handelt es sich meist um anorganische Salze, Organometall-Salze oder Homokupplungs-Produkte [122-124].

Die übergangsmetallkatalysierte direkte CH-Aktivierung stellt hier eine attraktive, alternative Synthesemethode dar. Hierbei wird eine vinylische oder aromatische Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung mit einer vinylischen oder aromatischen Kohlenstoff-Halogen-Bindung unter Übergangsmetallkatalyse verknüpft. Die Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindung wird dabei als funktionelle Gruppe betrachtet und dient als nucleophile Komponente [122-124]. Vorteile dieser Variante sind die in der Regel leicht zugänglichen oder kommerziell erhältlichen entsprechenden Halogen-Verbindungen und dass Organometallverbindungen vermieden werden können. Da die entsprechenden Aktivierungsreaktionen wegfallen, werden zusätzlich weniger zeitaufwendige Syntheseschritte benötigt und es fallen weniger Nebenprodukte an [123, 125, 126].

Zur Darstellung von Benzo[a]carbazolen und an Ring D substituierten Analoga bediente sich Kianmehr [98] einer Synthesestrategie, die auf dem Mechanismus einer direkten CH-Aktivierung beruht. In einer Palladium-katalysierten Eintopfreaktion wird dabei ein Indol-3-yl-acetonitril mit einem 2-Brombenzaldehyd-Derivat direkt zum gewünschten, gegebenenfalls an Ring D substituierten Benzo[a]carbazol in Gegenwart von Palladium(II)acetat, Diisopropylamin und Caesiumacetat in *N,N*-Dimethylacetamid umgesetzt. Die Umsetzung dauert 36 Stunden. Der von Kianmehr postulierte Mechanismus beschreibt in einem ersten Schritt eine Caesiumacetat-induzierte Knoevenagel-Kondensation zu Verbindung **49**. Anschließend folgt der mehrstufige Palladium(0)-vermittelte Katalysezyklus. Zuerst kommt es durch die oxidative Addition des 2-Brombenzaldehyds an den Palladium(0)-Komplex zur Bildung des Aryl-Palladium(II)-Intermediats **50**. Im nächsten Schritt kommt es zur Koordination des elektronenreichen Indols an das Palladium. Die reduktive Eliminierung folgt im dritten Schritt. Dabei wird einerseits zwischen den an den Palladium(II)-Komplex **51** koordinierten Resten eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung geknüpft und andererseits der Katalysator als Palladium(0)-Komplex in seiner Ausgangsform regeneriert.



**Abb. 40:** Postulierter Mechanismus nach Kianmehr

Die Umsetzung von **17** mit 2-Brombenzaldehyd (**52**) zu 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonitril (**53**) gelang unter den oben genannten Bedingungen, jedoch nicht in der von Kianmehr publizierten Ausbeute von 77 %. Auch mehrfache Wiederholung des Versuchs und das Variieren der Synthese-Parameter, führte nicht zu reproduzierbaren Ergebnissen. Es wurden lediglich niedrige Ausbeuten bis 24 % erhalten. Bei der Reaktion der substituierten 2-Brombenzaldehyde 2-Iod-5-methoxybenzaldehyd (**54**) und 5-Bromveratraldehyd (**56**) fand keine Umsetzung zu den erwarteten Verbindungen **55** und **57** statt, obwohl Kianmehr [98] **57** in 79 %iger Ausbeute darstellen konnte. Aus diesem Grund wurde diese Synthesestrategie verlassen und nach einer effizienten Alternative gesucht.

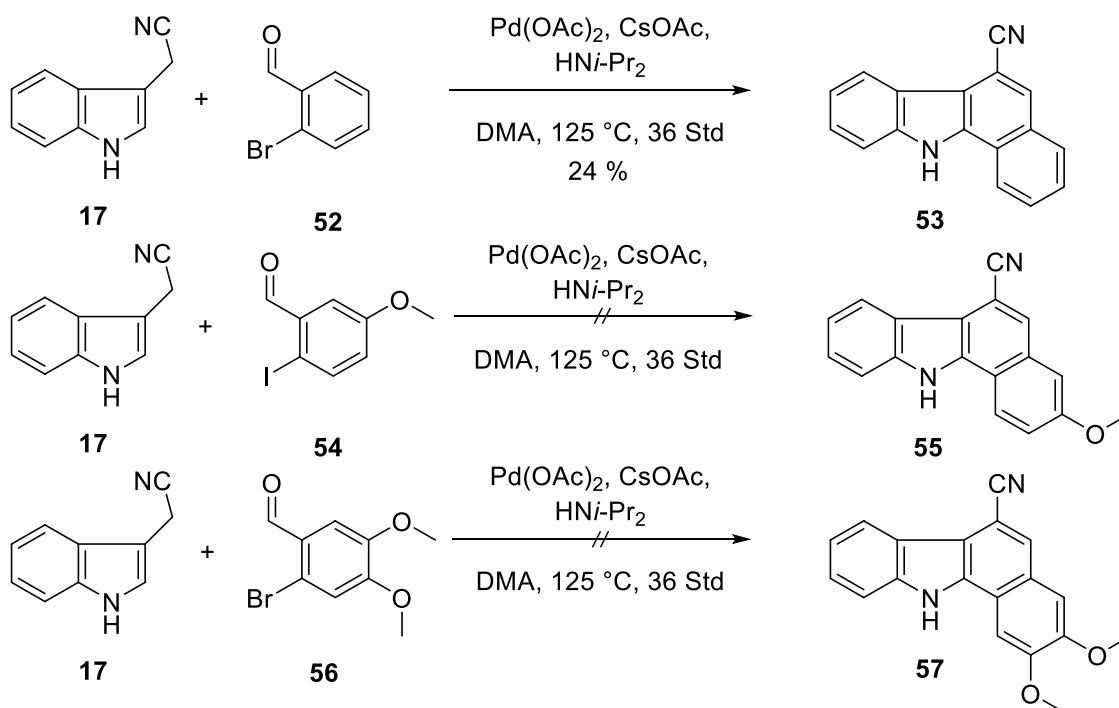


Abb. 41: Synthese von **53** und Versuche zur Synthese von **55** und **57** über direkte CH-Aktivierung

### 3.2.2 Synthese von 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonitril (**53**) und Analoga mittels Suzuki-Kupplung

#### 3.2.2.1 Synthese von 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonitril (**53**) und Analoga ohne Substituenten am Indol-Stickstoff

Da nach der o.g. Synthesestrategie keine zufriedenstellenden Ergebnisse bei der Synthese von **53** erzielt werden konnten, sollte in Anlehnung an die Arbeiten von Hilz [40] eine neue Synthesestrategie entwickelt werden. Hilz hatte in einer Suzuki-Kupplung das 2-Bromindol-3-yl-acetonitril **58** mit 2-Formylphenylboronsäure (**59**) in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung in

einem 3:2 Gemisch aus 1,2-Dimethoxyethan (DME) und Ethanol in einer Mikrowellen-gestützten Methode (10 min, 70 °C, 150 W, max. 6 bar) umgesetzt. Dabei konnte **61** in einer guten Ausbeute von 74 % isoliert werden. Auch hierbei handelt es sich um eine Eintopfstrategie. Nach erfolgter Suzuki-Kupplung geht die CH-azide Cyanomethylen-Gruppe des Intermediats **60** mit der freien Aldehyd-Funktion eine intramolekulare Knoevenagel-Kondensation ein und es bildet sich unter Eliminierung von Wasser und Aromatisierung der Tetracyclus **61** aus.

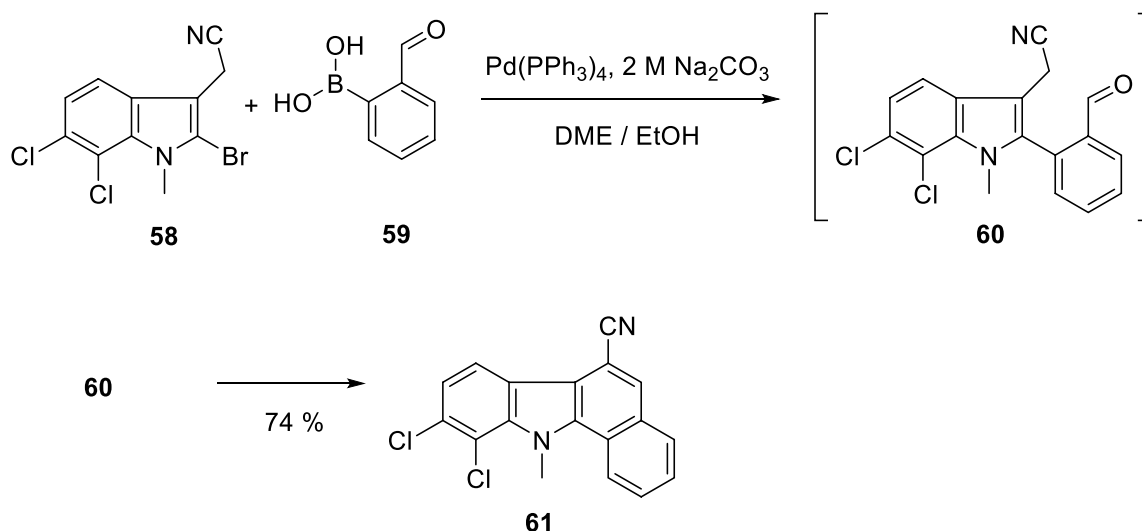


Abb. 42: Synthese von **61** nach Hilz

Um diese Methode zu adaptieren, musste zuerst **17** in sein 2-Brom-substituiertes Derivat **62** überführt werden. Dies gelang durch Umsetzung von **17** mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Dichlormethan. Dabei konnte 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**62**) in einer Ausbeute von 56 % erhalten werden [127].

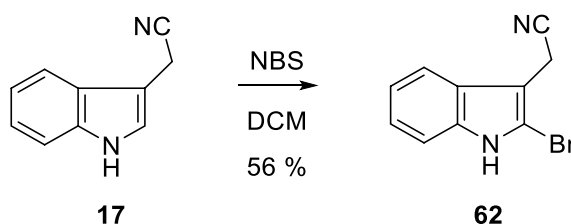


Abb. 43: Synthese von **62** durch Bromierung von **17** nach Literatur [127]

Anschließend sollte in Anlehnung an die Arbeiten von Hilz eine Suzuki-Kupplung gefolgt von einer intramolekularen Knoevenagel-Kondensation zu Benzo[*a*]carbazol-Analoga durchgeführt werden. Ein Synthesziel war es, den Phenylring D des Benzo[*a*]carbazol-Grundgerüsts durch Heterocyclen zu ersetzen, um zu untersuchen, ob die bereits bekannte Kinase-inhibitorische Aktivität auf den Phenylring D zurückzuführen ist und um weitere Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableiten zu können. Hierzu wurde **62** mit 2-Formylthiophen-3-

boronsäure (**63**) umgesetzt. In Anlehnung an von Buchwald entwickelte Methoden [128-130] sollte als Palladiumquelle Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), als Ligand SPhos (2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl) und als Base Caesiumcarbonat in einem 1,4-Dioxan-Wasser-Gemisch verwendet werden. Außerdem sollte möglichst eine Mikrowellen-gestützte Methode angewendet werden, da auf diese Weise Kreuzkupplungs-Reaktionen häufig in sehr kurzen Reaktionszeiten von unter 30 Minuten durchgeführt werden können [40, 109, 110, 130, 131]. Die Umsetzung fand schließlich für die Dauer von 20 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 120 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Es stellte sich doch heraus, dass anstelle des erwünschten 10*H*-Thieno[3,2-*a*]carbazol-5-carbonitril (**64**) das offenkettige 2-(2-(2-Formylthiophen-3-yl)-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**65**) in einer mäßigen Ausbeute von 24 % erhalten wurde. Die Knoevenagel-Kondensation und somit der Ringschluss zum Tetracyclus **64** hatte nicht stattgefunden. Das EI-MS-Spektrum von **65** liefert ausschließlich den Molekül-Peak von  $m/z = 266$  und damit eine Molmasse, die genau um  $m/z = 18$ , der Masse eines Wassermoleküls, höher ist als die der geplanten Verbindung **64** mit einer berechneten Molmasse von 248 g/mol. NMR-spektroskopisch konnte diese Vermutung anschließend bestätigt werden. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum konnte die Cyanomethylen-Gruppe durch die Anwesenheit eines Singulets bei  $\delta = 3.89$  ppm mit einem Integral von 2 H und die Formyl-Gruppe mit einem Singulett bei  $\delta = 9.83$  ppm mit einem Integral von 1 H nachgewiesen werden. Auch das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum und das DEPT-Spektrum belegen diese Annahme. Das für eine Formyl-Gruppe typische Carbonyl-Signal erscheint bei  $\delta = 183.0$  ppm, die  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei  $\delta = 49.1$  ppm.

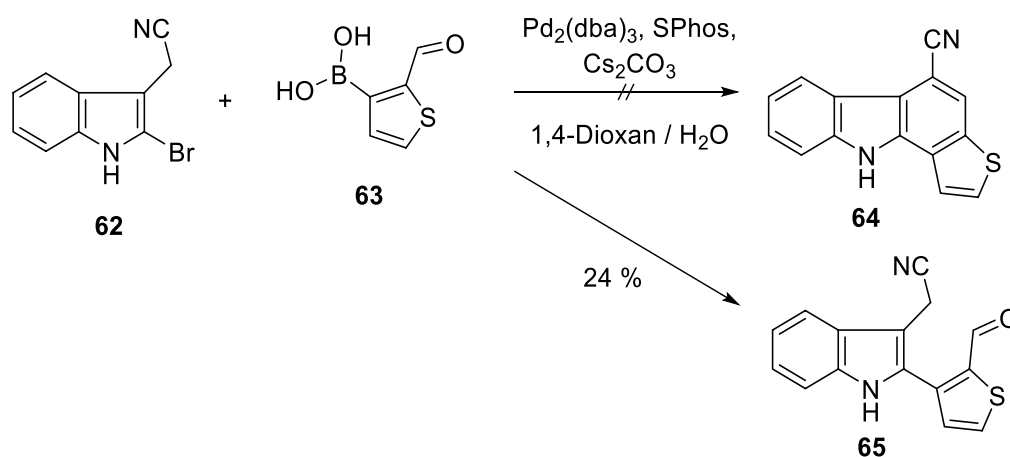


Abb. 44: Geplante Synthese von 10*H*-Thieno[3,2-*a*]carbazol-5-carbonitril (**64**)

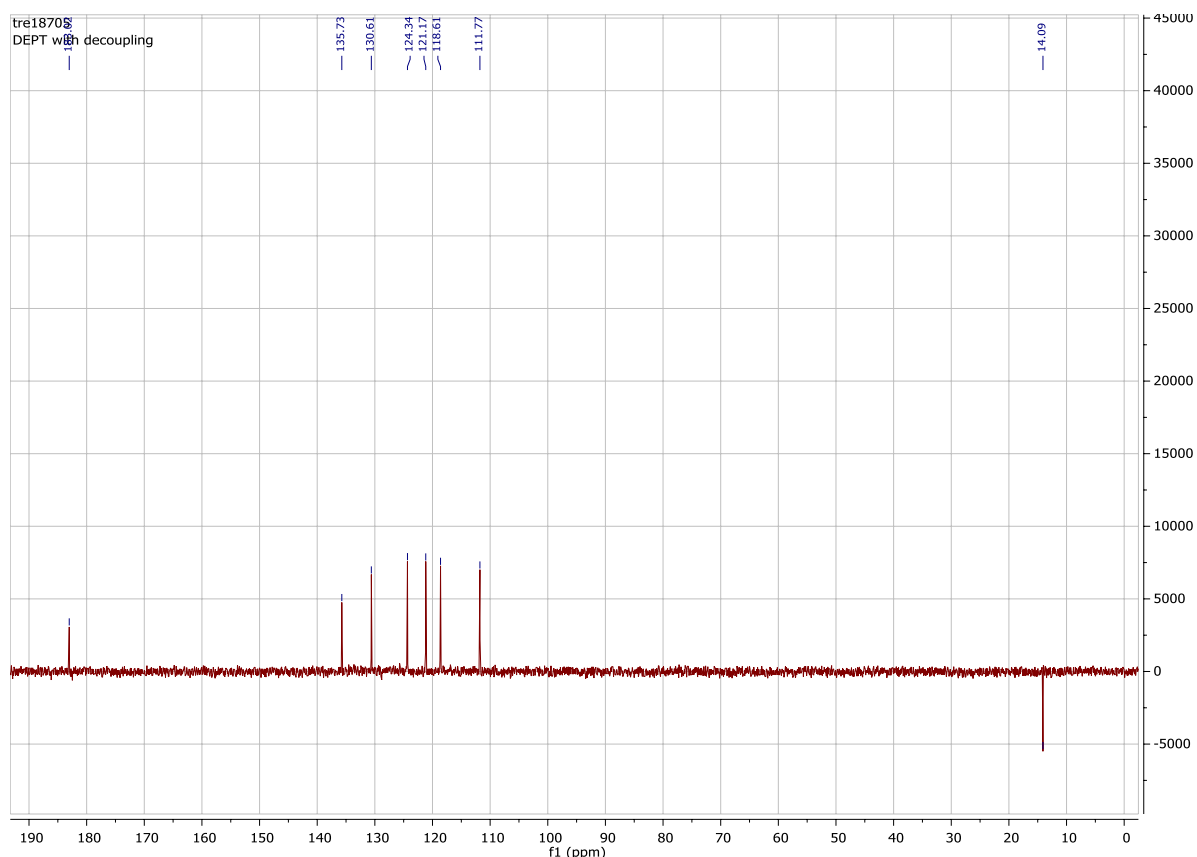
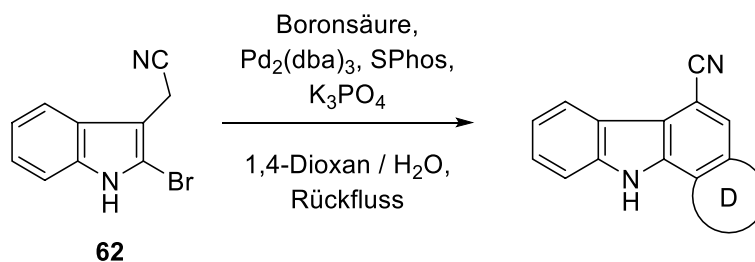


Abb. 45: DEPT-135-Spektrum von **65**

Es wurde vermutet, dass der Grund für die unvollständige Umsetzung die zu geringe Basizität der Carbonat-Base war. Daraufhin wurden anhand der Beispielreaktion von **62** mit 2-Formylphenylboronsäure (**59**) verschiedene für Suzuki-Kupplungen übliche Basen getestet. Sowohl Caesiumcarbonat als auch Hünig-Base lieferten nicht den erwünschten Tetracyclus **53**. Mit den deutlich stärkeren Basen Kaliumphosphat und Kaliumhydroxid konnte **53** allerdings erfolgreich synthetisiert werden. Unter gleichen Reaktionsbedingungen lieferte die Suzuki-Kupplung unter Verwendung von Kaliumphosphat als Base **53** mit einer Ausbeute von 50 %. Mit Kaliumhydroxid konnte **53** lediglich in 19 % Ausbeute dargestellt werden. Außerdem besitzt Kaliumhydroxid durch die Anwesenheit von Wasser unter den verwendeten Reaktionsbedingungen ein starkes Hydrolyse-Potential. Es sollten jedoch auch Boronsäuren zum Einsatz kommen, die z.B. mit Estern oder Amiden substituiert sind. Daher wurde im Folgenden ausschließlich mit Kaliumphosphat als Base gearbeitet. Somit sollte es ermöglicht werden, hydrolyseempfindliche Boronsäure-Derivate zu verwenden.



**Abb. 46:** Allgemeine Reaktionsbedingungen zur Darstellung von **53** und entsprechenden Analoga ohne Substituenten am Indol-Stickstoff

Ausgehend von **62** konnten schließlich verschiedene Analoga von **53** dargestellt werden.

Boronsäure	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
	Rückfluss 18 Std 1,4-Dioxan		50 %	<b>53</b>
	Rückfluss 18 Std 1,4-Dioxan		40 %	<b>64</b>
	Rückfluss 20 Std 1,4-Dioxan		28 %	<b>66</b>
	Rückfluss 20 Std 1,4-Dioxan		--	<b>67</b>
	Rückfluss 20 Std 1,4-Dioxan		--	<b>68</b>

**Tab. 1:** Darstellung der Analoga von **53** ohne Substituenten am Indol-Stickstoff

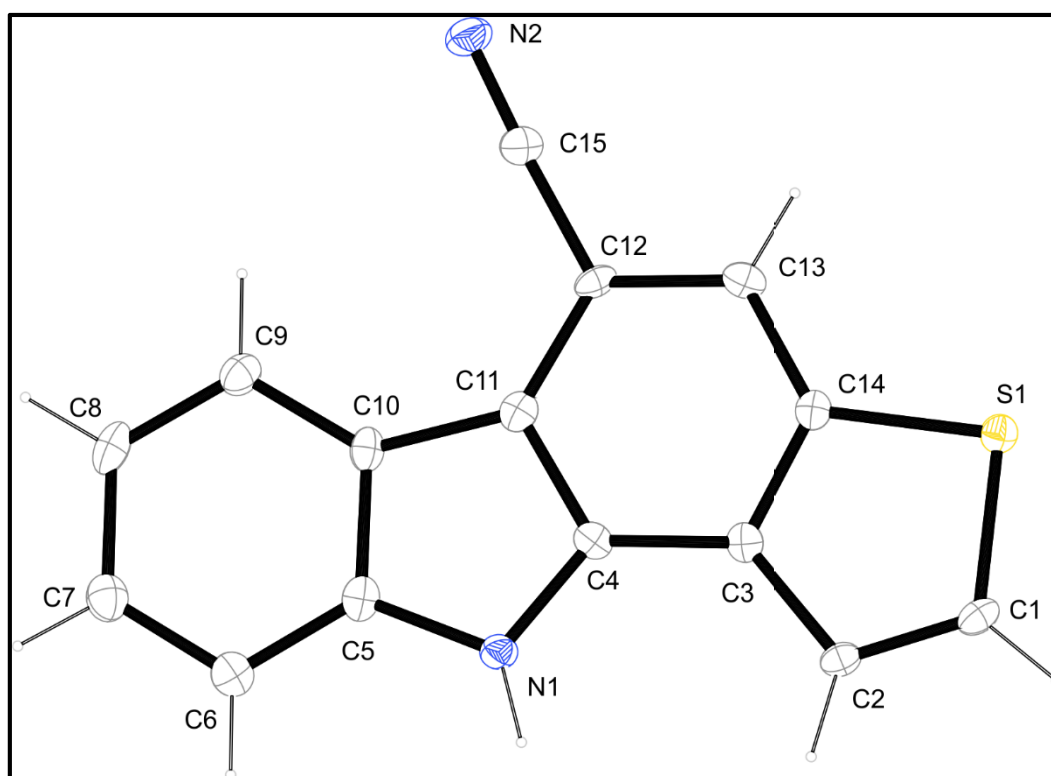


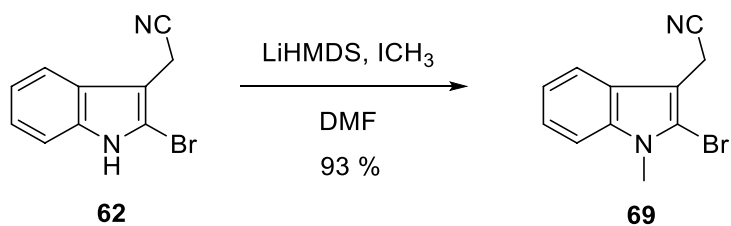
Abb. 47: Kristallstruktur des Thieno[a]carbazols **64**

Es wurde schließlich unter konventionellen Bedingungen gearbeitet und auf eine Mikrowellengestützte Methode verzichtet (Tab. 1), da so höhere Ausbeuten erzielt werden konnten. Leider war es nicht möglich, auf diese Weise die Furan-anellierte Verbindungen **67** und **68** darzustellen.

### 3.2.2.2 Synthese *N*-methylierter Analoga von 11*H*-Benzo[a]carbazol-6-carbonitril (**53**)

Aus den Arbeiten von Pohl [132] ging hervor, dass eine Methylierung des Indol-Stickstoffs von verwandten 1,2,3,4-Tetrahydro- $\beta$ -carbolinen zu einer deutlichen Steigerung der CDK-Inhibition führt. Auch in dieser Arbeit war es ein Syntheseziel Alkylsubstituenten am Indol-Stickstoff einzuführen, um die Bedeutung einer Substitution des Indol-Stickstoffs bei Struktur-Aktivitäts-Beziehungen gegenüber Kinasen, wie z.B. DYRK1A, zu untersuchen. Zuerst sollte eine Methylgruppe eingeführt werden. Trotz der Gefahr der Substitution an der CH-aziden Cyanomethylen-Gruppe gelang die Methylierung von **62** selektiv am Indol-Stickstoff. Durch Umsetzen von **62** mit je 1.1 Äquivalenten Lithium-bis(trimethylsilyl)amid und Iodmethan konnte 2-(2-Brom-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**69**) in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.





**Abb. 48:** Darstellung von 2-(2-Brom-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**69**)

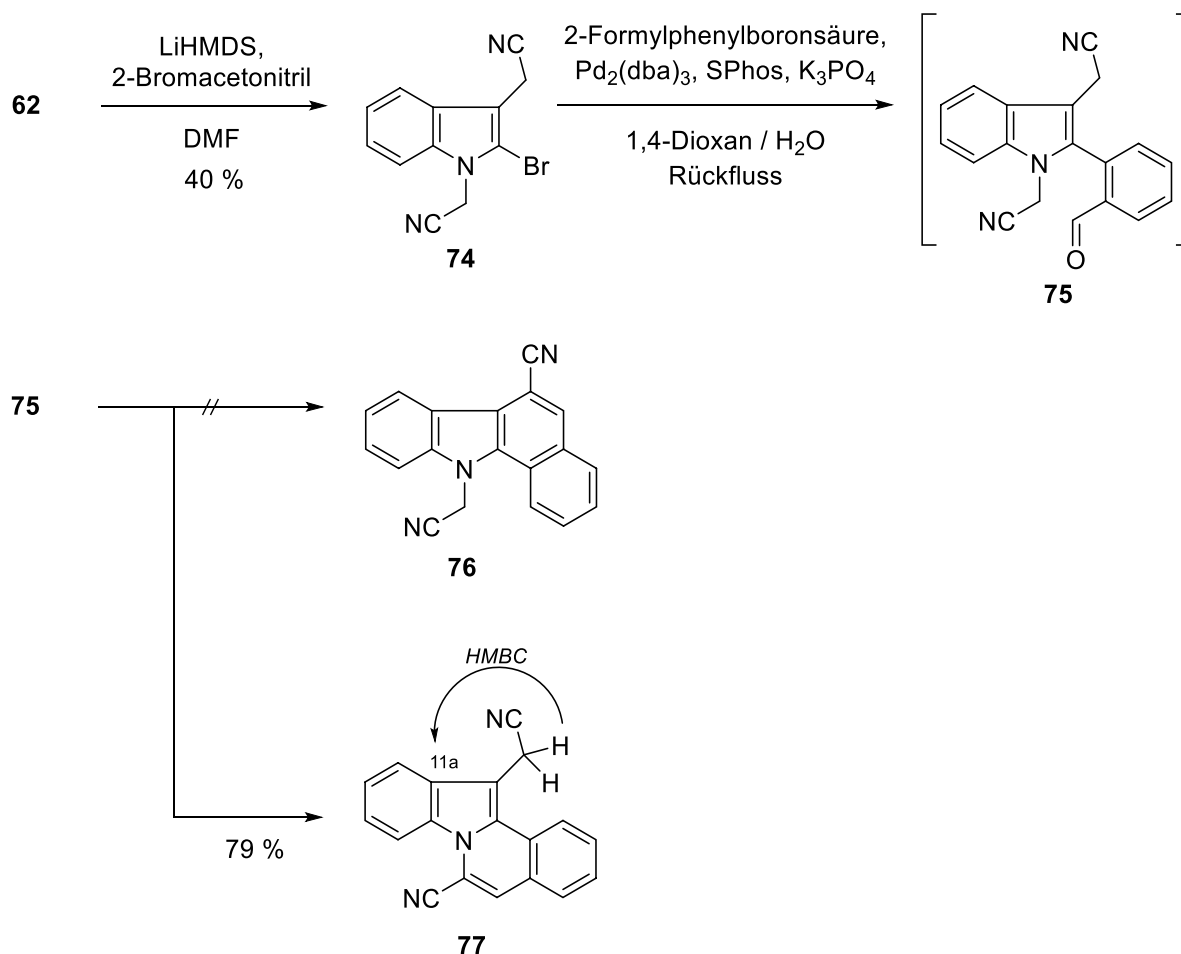
Im Anschluss wurden unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie in Abschnitt 3.2.2.1 beschrieben Suzuki-Kupplungen ausgehend von **69** durchgeführt um die am Indol-Stickstoff methylierten Analoga von **53** darzustellen. Die Verbindungen **70** und **71** konnten so in guten Ausbeuten mit 81 % bzw. 63 % erhalten werden. Eine Darstellung der Verbindungen **72** und **73** gelang nicht. Verbindung **70** wurde bereits von Kianmehr [98] über direkte CH-Aktivierung hergestellt (89 % Ausbeute).

Boronsäure	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
	Rückfluss 18 Std 1,4-Dioxan		81 %	<b>70</b>
	Rückfluss 18 Std 1,4-Dioxan		63 %	<b>71</b>
	Rückfluss 20 Std 1,4-Dioxan		--	<b>72</b>
	Rückfluss 20 Std 1,4-Dioxan		--	<b>73</b>

**Tab. 2:** Darstellung der *N*-methylierten Analoga von **53**

### 3.2.2.3 Versuch zur Synthese von 11-(Cyanomethyl)-11*H*-benzo[*a*]carbazol-6-carbonitril (**76**)

Bei der Synthese der am Indol-Stickstoff methylierten Analoga von **53** war auffallend, dass es zu einer deutlichen Erhöhung der Ausbeuten von **70** (81 %) gegenüber **53** (50 %) und **71** (63 %) gegenüber **64** (40 %) gekommen war. Daher sollte zur Darstellung weiterer am Indol-Stickstoff substituierter Analoga die *N*-Substitution bereits auf der Stufe des Indol-3-yl-acetonitrils erfolgen. Aus den Arbeiten von Wurzlbauer in unserer Arbeitsgruppe an Harmin-Derivaten als DYRK1A-Inhibitoren [78] war bekannt, dass sich die Substitution des Indol-Stickstoffs mit einem Cyanomethyl- oder einem (Ethoxycarbonyl)methyl-Rest signifikant aktivitätssteigernd auswirkt. Die Umsetzung von **62** mit 2-Bromacetonitril in Gegenwart von LiHMDS lieferte 2,2'-(2-Brom-1*H*-indol-1,3-diyl)diacetonitril (**74**) in 40 % Ausbeute. Die darauf folgende Suzuki-Kupplung von **74** mit 2-Formylphenylboronsäure lieferte jedoch nicht das geplante Benzo[*a*]carbazol **76**. Anstatt der erwarteten Verbindung war ein neues Produkt zunächst unbekannter Struktur entstanden. Nach erfolgter Suzuki-Kupplung ging offensichtlich die Cyanomethylen-Gruppe am Indol-Stickstoff des Intermediats **75** mit der Aldehyd-Funktion eine intramolekulare Knoevenagel-Kondensation ein. Der Tetracyclus **77** wurde mit einer Ausbeute von 79 % erhalten. Einen ersten Hinweis, dass es sich bei **77** nicht um ein Benzo[*a*]carbazol handelte, lieferte schon die DC-Kontrolle. Die bereits synthetisierten Benzo[*a*]carbazole-6-carbonitrile zeigten sowohl bei 254 nm als auch bei 366 nm eine blaue Fluoreszenz. Im Gegensatz dazu zeigt **77** bei 254 nm eine Fluoreszenz-Löschung und bei 366 nm eine gelbe Fluoreszenz. Das EI-MS-Spektrum lieferte den Molekül-Peak von  $m/z = 281$  und damit die gleiche Molmasse, wie die geplante Verbindung **75**. Aufschluss über die Struktur von Verbindung **77** konnte durch das HMBC-Experiment erlangt werden. Die Protonen der Cyanomethylen-Gruppe koppeln über drei Bindungen hinweg zum quartären Kohlenstoff C-11a. Diese Beobachtung ist nur mit der Struktur der Verbindung **77**, aber nicht mit der von **76** vereinbar.

Abb. 49: Versuch der Synthese von **76**

### 3.2.2.4 Synthese *N*-alkylierter Analoga von 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonitril (**53**) unter Verwendung einer Schutzgruppe

Aufgrund der Erkenntnisse, welche die Synthese von **70** und **77** lieferte, sollte eine neue Synthesestrategie für die Darstellung von Analoga von **53** entwickelt werden. Um gute Ausbeuten bei der Suzuki-Kupplung gewährleisten zu können, sollte der Indol-Stickstoff substituiert sein. Gleichzeitig sollte ein Ringschluss zu CH-aziden Substituenten am Indol-Stickstoff verhindert werden. Deshalb musste eine Schutzgruppe am Indol-Stickstoff von **62** eingeführt werden, die stabil gegenüber den basischen Bedingungen bei Suzuki-Kupplungen ist und dennoch unter milden Bedingungen wieder entfernt werden kann.

Die Nucleophilie des Stickstoffs ist bei Indolen allerdings sehr gering, da das freie Elektronenpaar am Aufbau des aromatischen Systems beteiligt ist. Es ist daher nicht ohne weiteres möglich die üblichen Schutzgruppen für Amine auf Indole zu übertragen. Carbamat- und Acyl-Schutzgruppen spielen aufgrund ihrer beträchtlichen Hydrolyseempfindlichkeit und der erhöhten Reaktivität gegenüber Nucleophilen eine untergeordnete Rolle.

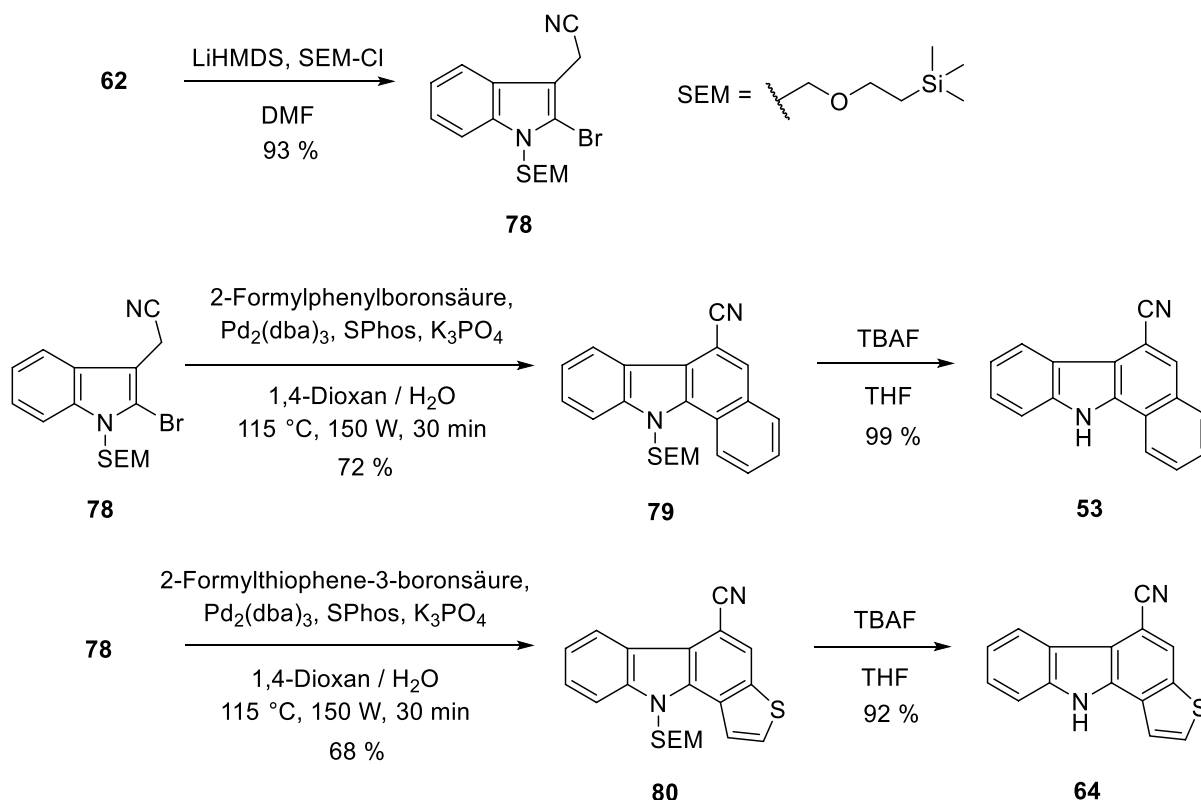
Einige für Indole geeignete, unter basischen Bedingungen stabile Schutzgruppen werden im Folgenden kurz vorgestellt:

1. *N*-Sulfonyl-Schutzgruppen: Sie zählen durch die Ausbildung von Sulfonamiden zu den stabilsten Indol-Schutzgruppen. Vorteilhaft ist vor allem die geringere Empfindlichkeit gegenüber Nucleophilen im Vergleich zu den Carbamat-Schutzgruppen. Sulfonamide lassen sich oft gut kristallisieren, was die Aufreinigung erleichtert. *N*-Sulfonyl-Indole lassen sich meist durch einfache alkalische Hydrolyse entschützen [133, 134], allerdings wurden in unserem Arbeitskreis auch schon mehrfach sehr hydrolysestabile *N*-Sulfonyl-Indole beobachtet.
2. Diethoxymethyl-Schutzgruppe (DEM): Werden Amide, Pyrrole oder Indole in Orthoameisensäuretriethylester erhitzt, kommt es zur Bildung des entsprechenden *N*-Diethoxymethyl-Derivats. Die gebildeten Acetale weisen eine hohe Stabilität gegenüber Basen auf und werden durch milde Hydrolyse mit Salzsäure und eine Nachbehandlung mit Natronlauge entschützt [135].
3. *N,O*-Acetal-Schutzgruppen: Schutzgruppen vom Typ der *N,O*-Acetale wurden vielfach zum Schützen von Pyrrolen, Imidazolen und Indolen eingesetzt. Bekannte Beispiele sind (2-Methoxyethoxy)methyl- (MEM), Methoxymethyl- (MOM), Benzyloxymethyl- (BOM) und Trimethylsilylethoxymethyl- (SEM) Gruppen. Ein besonderes Charakteristikum der SEM-Schutzgruppe ist die Möglichkeit der Entschütung mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), die selektiv unter sehr milden Bedingungen durchgeführt werden kann und meist sehr gute Ausbeuten liefert [135].

In unserem Arbeitskreis hatten bereits Kast [136] und Gehring [97] in ihren Arbeiten an  $\beta$ -Carbolinen und Carbazolen gute Ergebnisse unter Verwendung von SEM als Schutzgruppe des entsprechenden Indol-Stickstoffs erzielt. Da zudem bekannt ist, dass SEM unter den geplanten Suzuki-Bedingungen stabil ist [137], wurde SEM als Schutzgruppe ausgewählt.

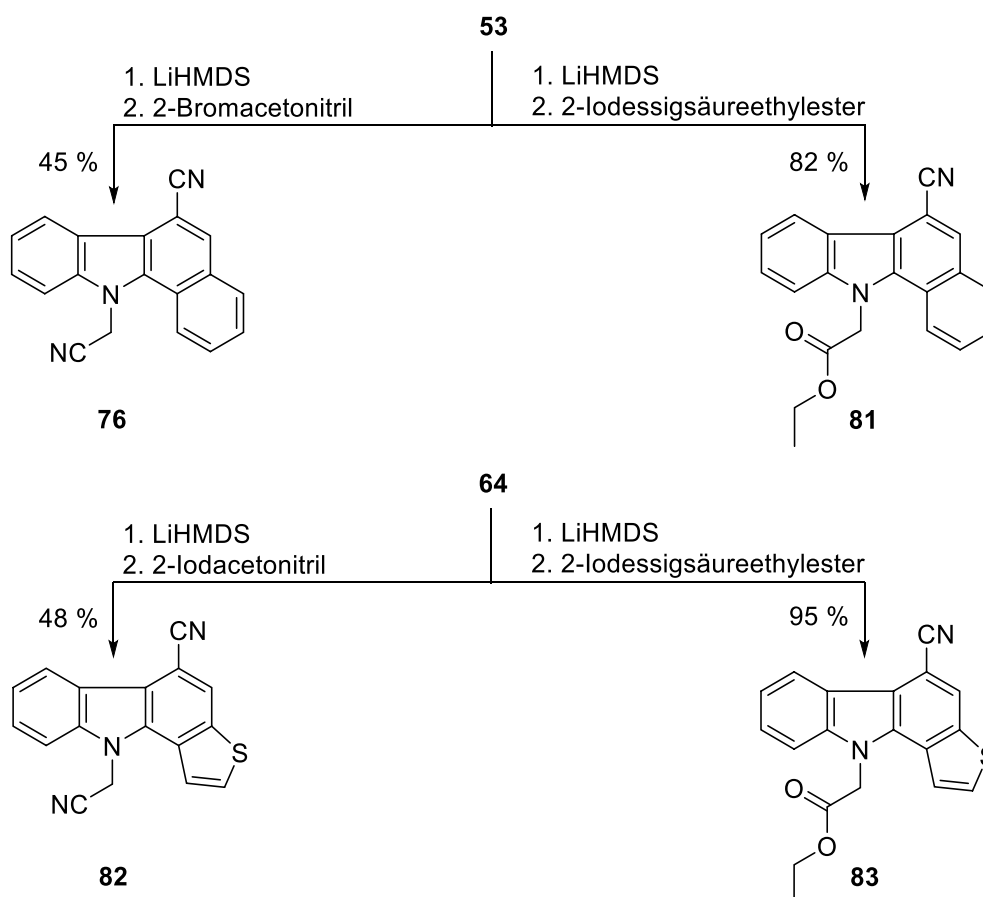
Durch Deprotonierung des Indol-Stickstoffs von **62** mit LiHMDS und anschließende Zugabe von SEM-Cl konnte das geschützte Indol-3-yl-acetonitril **78** in nahezu quantitativer Ausbeute dargestellt werden. Trotz der Gefahr einer Alkylierung der CH-aziden Cyanomethyl-Gruppe gelang die Einführung der SEM-Schutzgruppe selektiv am Indol-Stickstoff. Die darauf folgenden Suzuki-Kupplungen konnten unter Verwendung einer Mikrowellen-gestützten Methode durchgeführt werden. Die Umsetzung fand bei 115 °C, einer Leistung von 150 Watt und einer Reaktionszeit von 30 Minuten statt. Als Lösungsmittel diente eine Mischung von 1,4-Dioxan und Wasser (3:1), während als Base Kaliumphosphat zum Einsatz kam. Die Tetracyclen **79** und **80** wurden in 72 %, bzw. 68 % Ausbeute erhalten. Die anschließende

Entschützung von **79** und **80** durch Erhitzen mit TBAF in THF lieferte **53** und **64** in annähernd quantitativen Ausbeuten.



**Abb. 50:** Synthese der SEM-geschützten Verbindungen **79** und **80** und deren Entschützung

Im nächsten Schritt sollte an **53** und **64** noch der Indol-Stickstoff mit 2-Brom-, bzw. 2-Iodacetonitril und 2-Iodessigsäureethylester alkyliert werden. Dazu wurde wiederum LiHMDS als Base zum Deprotonieren des Indol-Stickstoffs verwendet. Anschließende Zugabe der Alkylantien lieferte die entsprechend substituierten Derivate **76** und **81 - 83**. Somit konnte über den Umweg der *N*-SEM-Indole auch ein Zugang zu Benzo[*a*]carbazolen und Analoga mit CH-aziden Substituenten am Indol-Stickstoff entwickelt werden. Dabei konnten die anellierte Carbazole **53** (66 % mit SEM über drei Schritte gegenüber 50 % ohne SEM in einem Schritt) und **64** (58 % mit SEM über drei Schritte gegenüber 40% ohne SEM in einem Schritt) mit deutlich höheren Gesamtausbeuten dargestellt werden.



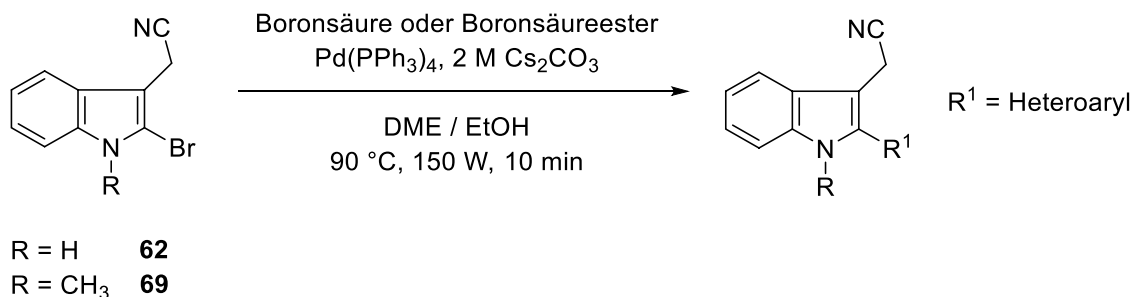
**Abb. 51:** Synthese der N-substituierten Analoga von **53** und **64**

### 3.2.2.5 Exkurs: Synthese (Piperazinyl)pyridin-substituierter Indol-3-yl-acetonitril Analoga

Testergebnisse aus den Arbeiten von Gehring [97] zeigten, dass Carbazole, die in Position 1 mit (Piperazinyl)pyridin-Resten substituiert sind, antibiotisch wirksam sind gegen *Escherichia coli*, *Pseudomonas antimicrobia*, *Staphylococcus equorum* und *Streptococcus entericus* und antimykotisch wirksam gegen *Yarrowia lipolytica*, *Candida glabrata* und *Hyphopichia burtonii*. Außerdem wurde festgestellt, dass Desazacanthin-4-one, die einen (Piperazinyl)pyridin-Rest in Position 5 tragen, antibiotisch gegen *Staphylococcus equorum* und *Streptococcus entericus* wirken. Des Weiteren zeigte die Testung dieser Verbindungen durch Dr. L. Meijer, ManRos Therapeutics, Roscoff, Frankreich, interessante Kinase-inhibitorische Aktivitäten gegenüber CLK- und DYRK-Subtypen, mit IC<sub>50</sub>-Werten im einstelligen mikromolaren Bereich.

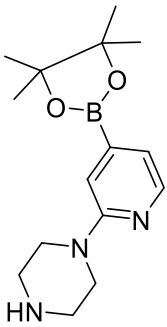
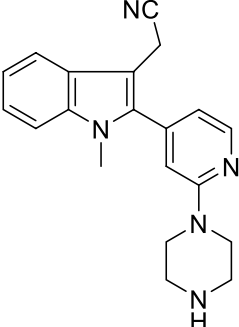
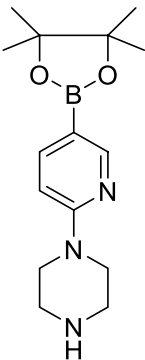
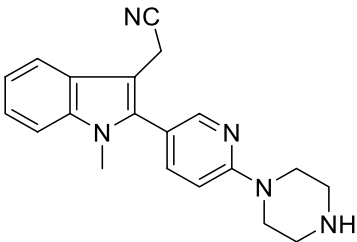
Aus diesem Grund sollten (Piperazinyl)pyridin-Reste auch an C-2 von Indol-3-yl-acetonitrilen eingeführt werden, um weitere Rückschlüsse zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ziehen zu können. Ausgehend von **62** und **69** wurden hierfür Suzuki-Kupplungen mit einer Mikrowellen-gestützten Methode durchgeführt. Die verwendete Methode sieht eine Temperatur von 90 °C bei einer Leistung von 150 Watt und eine Reaktionszeit von 10 Minuten vor. Als Katalysator

wurde  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  verwendet, als Lösungsmittel diente eine Mischung von 1,2-Dimethoxyethan und Ethanol (3:2), als Base wurde eine wässrige 2 M Caesiumcarbonat-Lösung verwendet. Die biologischen Testergebnisse der Verbindungen **84** - **87** zeigten jedoch nicht den erhofften Effekt. Daher wurden keine weiteren Analoga dieser Verbindungsklasse synthetisiert.



**Abb. 52:** Reaktionsbedingungen der Synthese (Piperazinyl)pyridin-substituierter Indol-3-yl-acetonitrile

Boronsäure	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
	$90 \text{ }^\circ\text{C}$ $150 \text{ W}$ $10 \text{ min}$ $\text{DME / EtOH}$		45 %	<b>84</b>
	$90 \text{ }^\circ\text{C}$ $150 \text{ W}$ $10 \text{ min}$ $\text{DME / EtOH}$		40 %	<b>85</b>

Boronsäure	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
	90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		63 %	<b>86</b>
	90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		71 %	<b>87</b>

**Tab. 3:** Darstellung (Piperazinyl)pyridin-substituierter Indol-3-yl-acetonitrile

### 3.2.3 Versuche zur Synthese von 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonitrilen mit Substituenten in Position 5

Eine weitere interessante Möglichkeit um Rückschlüsse auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Benzo[*a*]carbazole zu ziehen, war eine Substitution in Position 5. Um dies zu erreichen sollten **62** und **69** in analoger Weise, wie bereits in den Abschnitten 3.2.2.1, 3.2.2.2 und 3.2.2.3 beschrieben, in einer Suzuki-Kupplung mit 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure (anstatt der oben verwendeten Aldehyde) umgesetzt werden. Die resultierenden Intermediate **88** und **89** sollten daraufhin in einer Dieckmann-ähnlichen Reaktion, zu den Tetracyclen **90** und **91** cyclisieren. Die tautomeren 5-Hydroxy-Analoga von **90** und **91** sollten durch Reaktion mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf<sub>2</sub>O) in die entsprechenden Triflate **92** und **93** überführt werden, die ihrerseits wiederum zugänglich für Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen sind. Durch Stille- oder Suzuki-Kupplungen sollten sich so u.a. vinyliche und aromatische Reste in Position 5 einführen lassen. Leider konnten jedoch weder **62** noch **69** mit



2-Methoxycarbonylphenylboronsäure zur Reaktion gebracht werden. Neben erheblichen Mengen an Edukt wurden nur Zersetzungsprodukte erhalten, daher wurde dieser Ansatz nicht weiter verfolgt.

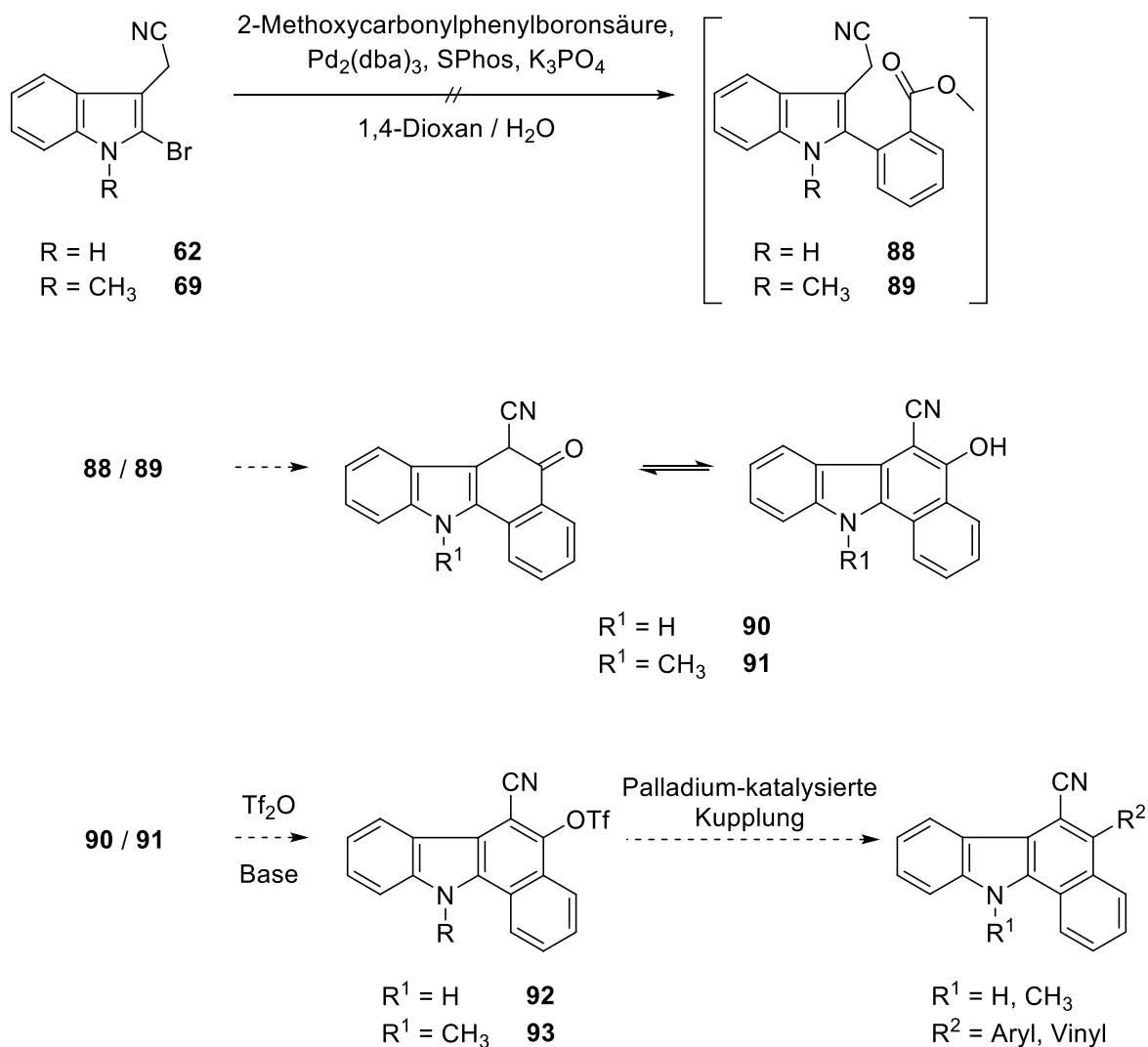


Abb. 53: Versuche zur Synthese von 5-funktionalisierten Benzo[a]carbazolen

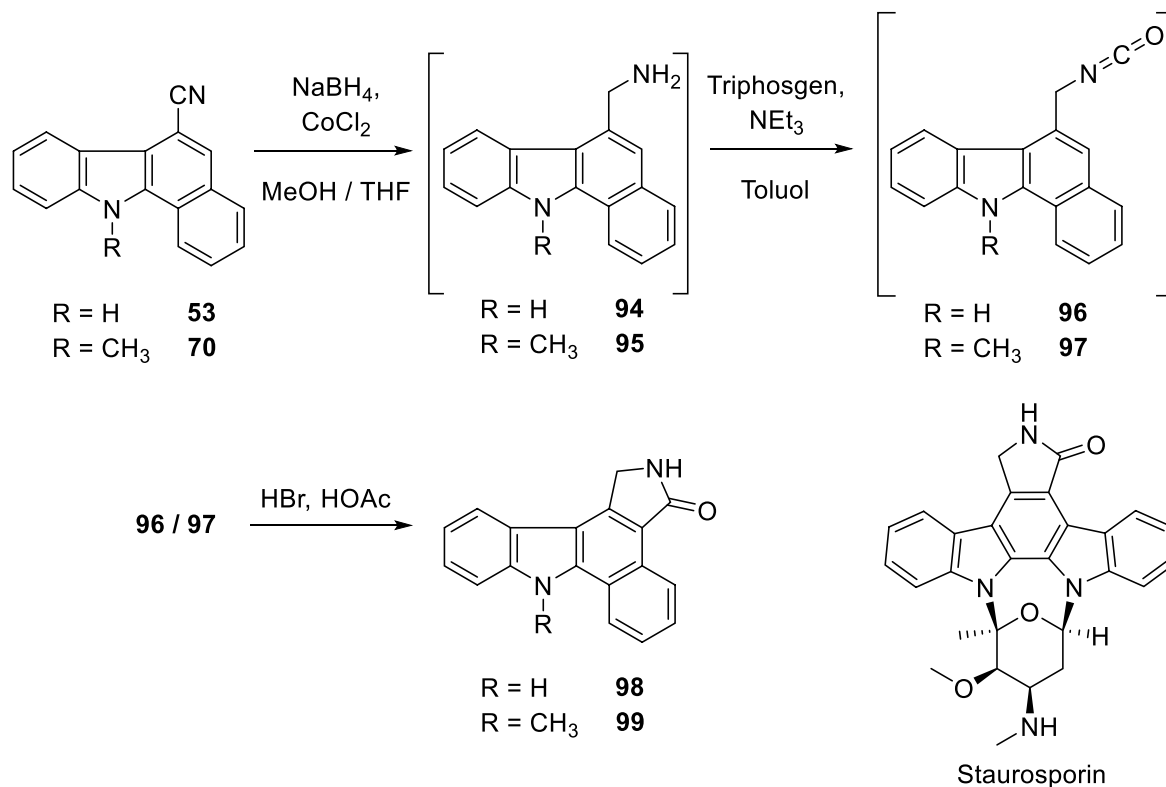
### 3.2.4 Versuche zur Synthese von 1,8-Dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-3(2H)-on (98) und 8-Methyl-1,8-dihydrobenzo[a]pyrrolo[3,4-c]carbazol-3(2H)-on (99)

Der potente Multi-Kinase-Inhibitor Staurosporin wurde aus dem Bakterium *Streptomyces staurosporeus* isoliert [74, 75]. Staurosporin besitzt die Eigenschaft Kinasen ATP-kompetitiv zu inhibieren, kommt aber aufgrund der Multi-Enzym-Inhibition nicht als Arzneistoff in Frage. Trotzdem ist es höchst interessant, einzelne Strukturmerkmale des Indolo[a]carbazols Staurosporin auf das Benzo[a]carbazol-Grundgerüst zu übertragen und somit neuartige

Hybride zu synthetisieren. Im Besonderen sollte der Lactamring ausgehend von **53** aufgebaut werden.

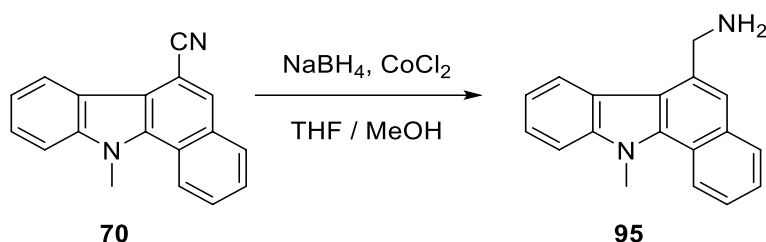
Dies sollte durch Reduktion des Nitrils in Position 6 zu einem primären Amin und anschließende Umsetzung mit Triphosgen (Bis(trichlormethyl)carbonat) nach einer von Hildebrand entwickelten Methode [138] für den Aufbau des 6-gliedrigen Lactam-Ringsystems 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-on aus Tryptamin realisiert werden.

In einem ersten Schritt sollten die Nitrile **53** und **70** mit Lithiumaluminiumhydrid ( $\text{LiAlH}_4$ ) zu den primären Aminen **94** und **95** reduziert werden. Die folgende Umsetzung von **94** und **95** sollte nach einer Eintopfstrategie erfolgen. Die Umsetzung der Amine mit Triphosgen in Gegenwart von Triethylamin sollte bei Raumtemperatur die entsprechenden Isocyanate **96** und **97** ergeben, die sich durch Bromwasserstoff in konzentrierter Essigsäure zu den gewünschten Lactamen **98** und **99** cyclisieren lassen sollten.



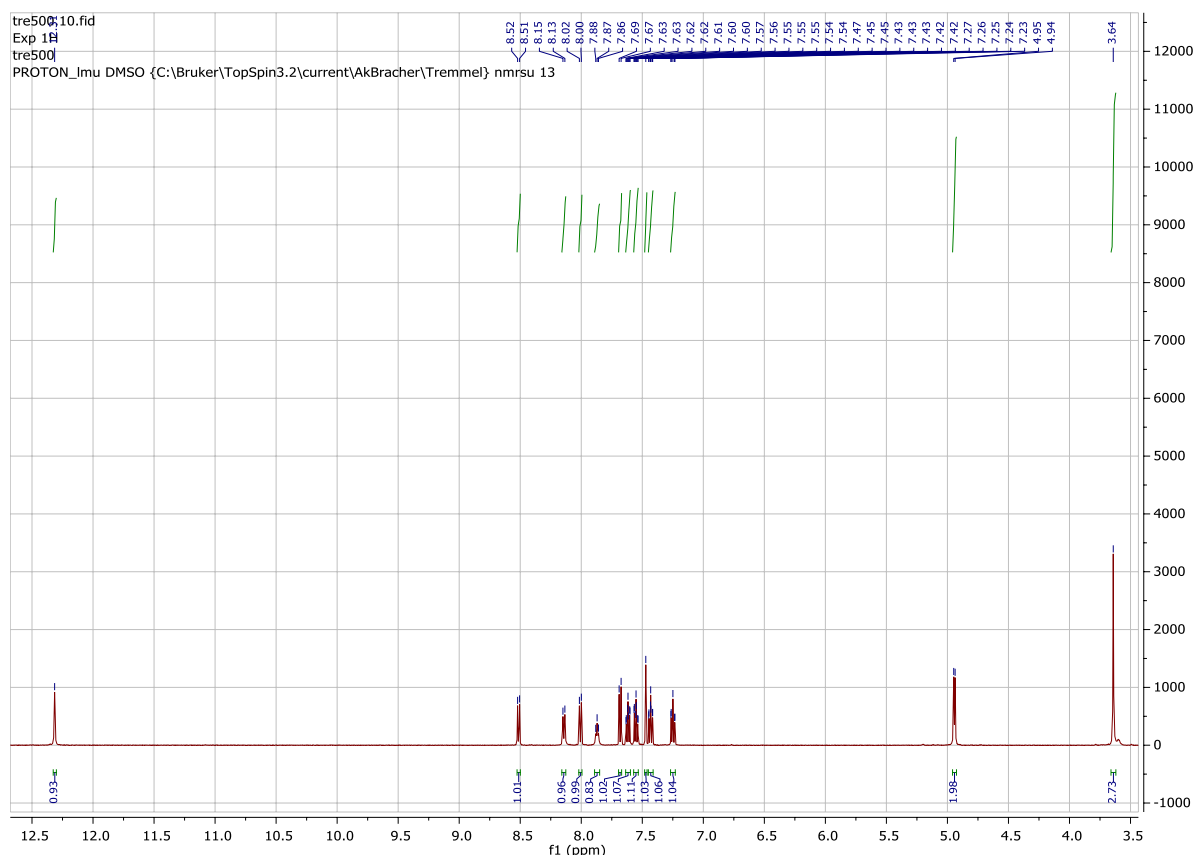
**Abb. 54:** Geplante Synthese der Verbindungen **98** und **99**

Die Reduktion von **53** mit  $\text{LiAlH}_4$  wurde zuerst bei 0 °C versucht. Es erfolgte allerdings keine Reaktion. Sogar nach Erwärmen auf Raumtemperatur und anschließendem Erhitzen zum Rückfluss kam es zu keiner Umsetzung und **53** konnte quantitativ zurück gewonnen werden. Die Reduktion von **70** gelang problemlos in Anlehnung an eine von Wada [139] entwickelte Methode mit Natriumborhydrid ( $\text{NaBH}_4$ ) und Cobalt(II)chlorid zum primären Amin **95** in 68 % Ausbeute.



**Abb. 55:** Reduktion von **70** zum Amin **95**

Die Reduktion von **53** zum entsprechenden primären Amin **94** wurde analog durchgeführt. Das Rohprodukt von **94** wurde gemäß der Eintopfstrategie ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt. Nach Zugabe von Triphosgen zu **94** in Gegenwart von Triethylamin und anschließendem Erhitzen mit Bromwasserstoff in konzentrierter Essigsäure konnte allerdings nicht das gewünschte Lactam **98** isoliert werden, sondern eine Verbindung zunächst unbekannter Struktur. Das EI-MS Spektrum von **101** lieferte den Molekül-Peak von  $m/z = 304$  und außerdem einen Peak bei  $m/z = 272$ . Die errechnete Molmasse des gewünschten Lactams **98** beträgt ebenfalls 272 g/mol. Daher sorgte das Defragmentierungsmuster anfangs für Verwirrung. Es stellte sich jedoch heraus, dass es sich um eine Abspaltung von Methanol handelte. Die Masse von Methanol entspricht  $m/z = 32$  und damit genau der Differenz zwischen 304 und 272. Daraufhin wurde vermutet, dass es durch Addition von Methanol-Resten an das intermediäre Isocyanat **96** zur Bildung eines Methylcarbamats gekommen war. Diese Struktur von **101** konnte NMR-spektroskopisch bewiesen werden. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum erscheint ein Singulett mit einem Integral von 3 H bei  $\delta = 3.64$  ppm, einer typischen Verschiebung einer Methoxygruppe in Carbamaten. Auch das Proton des Carbamat-Stickstoffs konnte eindeutig identifiziert werden. Es erscheint als Triplett bei  $\delta = 7.87$  ppm und koppelt in einer  $^3J$ -Kopplung mit 5.7 Hz zu den Protonen der benachbarten  $\text{CH}_2$ -Gruppe, die als Dublett mit einem Integral von 2 H bei  $\delta = 4.94$  ppm mit der gleichen Kopplungskonstante erscheint. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheint die Carbonyl-Gruppe bei  $\delta = 157.1$  ppm, die  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei  $\delta = 43.2$  ppm und die  $\text{CH}_3$ -Gruppe bei  $\delta = 51.6$  ppm. Im HMBC Experiment ist außerdem eindeutig die Kopplung der Protonen der  $\text{CH}_3$ -Gruppe über drei Bindungen hinweg zur Carbonyl-Gruppe zu sehen.



**Abb. 56:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **101**

Ähnlich überraschend verlief ein Versuch zur Synthese des *N*-Methyl-Derivats **99**. Auch hier wurde eine Verbindung unbekannter Struktur isoliert. Allerdings lieferte das EI-MS Spektrum von **100** einen Molekül-Peak von  $m/z = 302$ , die errechnete Molmasse des gewünschten Lactams **99** betrug 286 g/mol. Daher wurde vermutet, dass eine *N*-Acetylierung des Amins **95** stattgefunden hatte. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum erscheint ein Singulett mit einem Integral von 3 H bei  $\delta = 1.99$  ppm, einer typischen Verschiebung einer  $\text{CH}_3$ -Gruppe eines Acetamids. Auch das Proton des Amid-Stickstoffs konnte eindeutig identifiziert werden. Es erscheint als Triplett bei  $\delta = 8.52$  ppm und koppelt in einer  $^3J$ -Kopplung mit 5.3 Hz zu den Protonen der benachbarten  $\text{CH}_2$ -Gruppe, die als Dublett mit einem Integral von 2 H bei  $\delta = 4.98$  ppm mit der gleichen Kopplungskonstante erscheint. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erscheint die Carbonyl-Gruppe bei  $\delta = 169.5$  ppm, die  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei  $\delta = 41.8$  ppm und die  $\text{CH}_3$ -Gruppe bei  $\delta = 22.6$  ppm. Im HMBC Experiment ist außerdem eindeutig die Kopplung der Protonen der  $\text{CH}_3$ -Gruppe über drei Bindungen hinweg zur Carbonyl-Gruppe zu sehen. Eine plausible Erklärung ist die Acetylierung des Amins **95** durch den Eisessig unter den drastischen Reaktionsbedingungen.

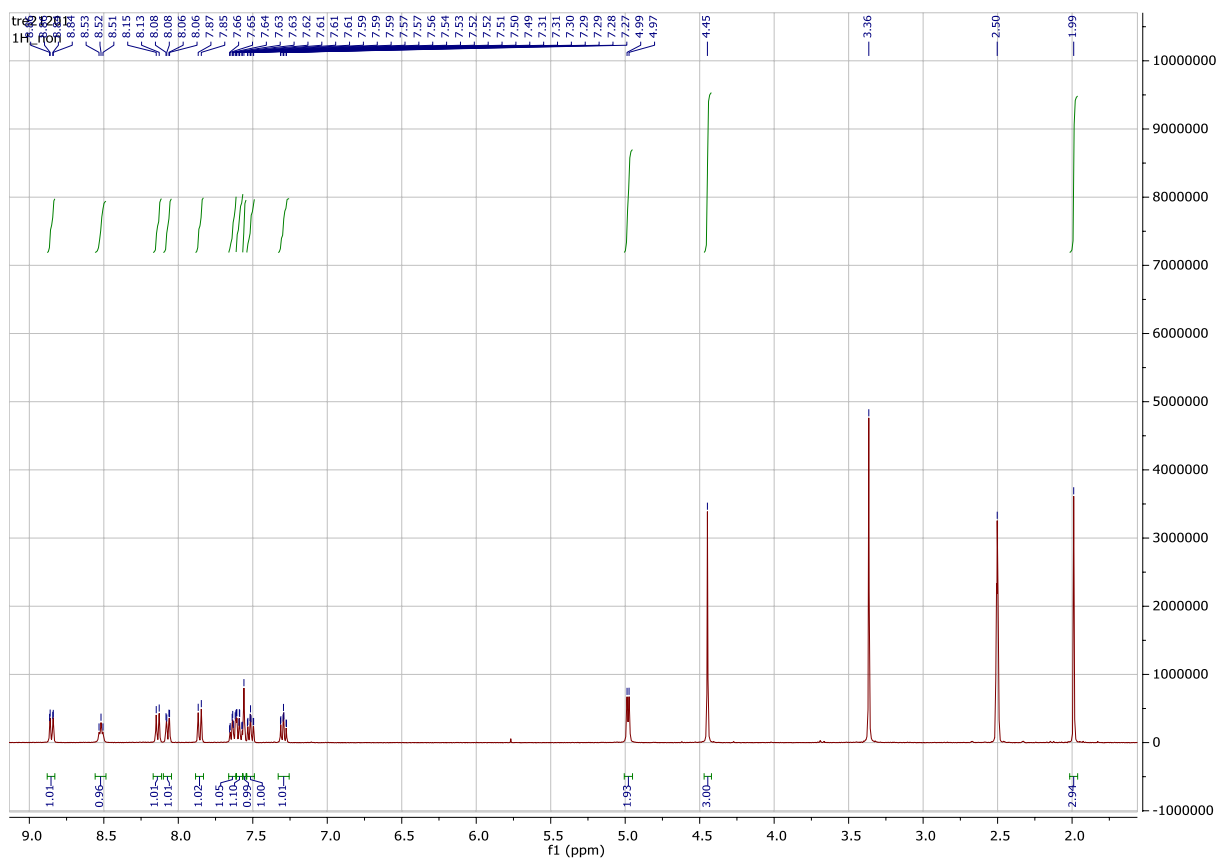


Abb. 57: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **100**

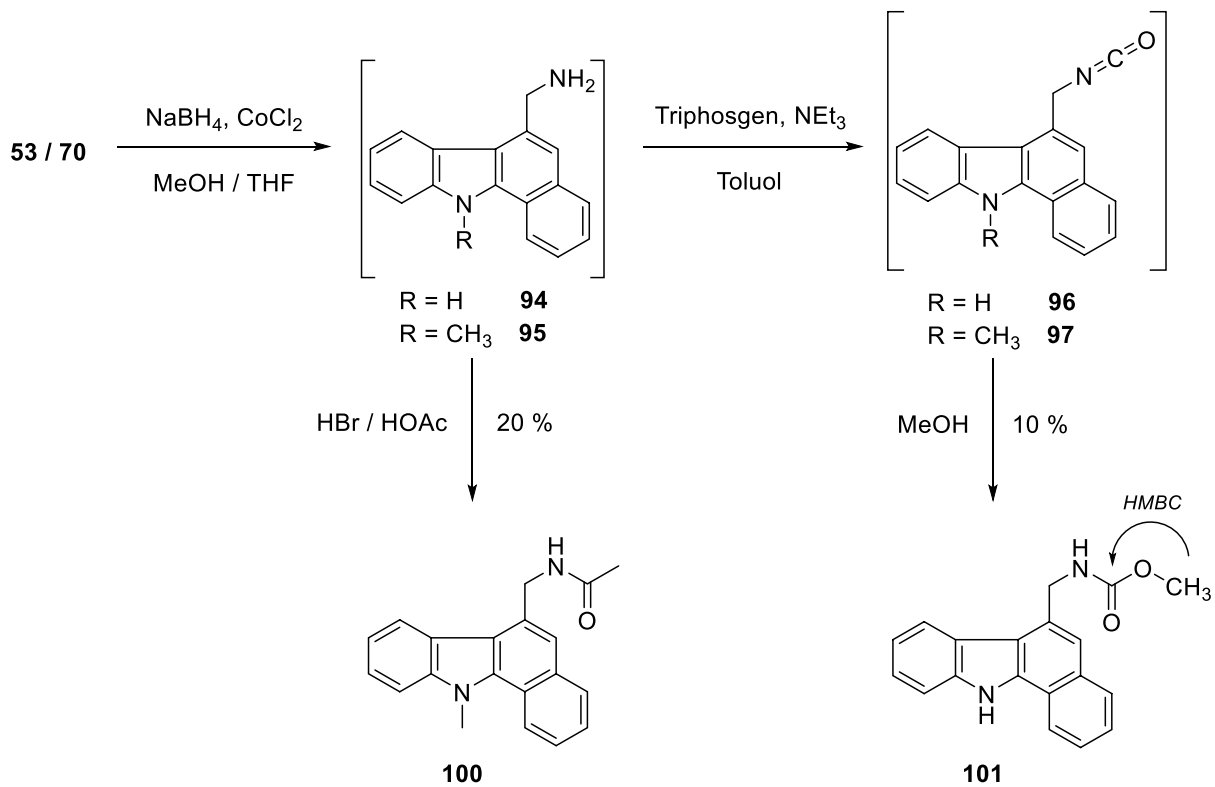
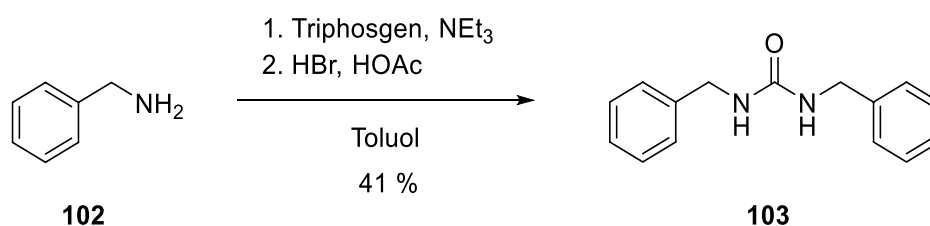


Abb. 58: Synthese von **100** und **101**

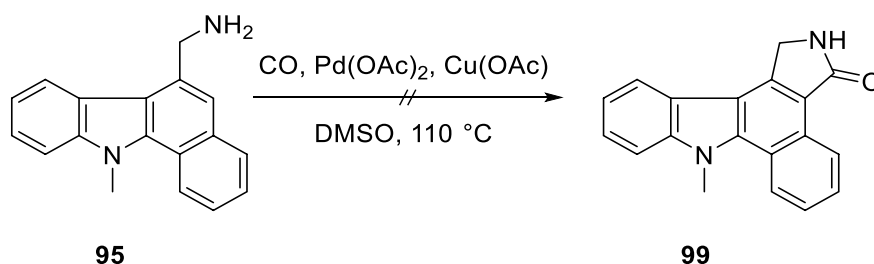
Da sich der angestrebte Ringschluss zu den Lactamen **98** und **99** über die Isocyanate **96** und **97** schwierig gestaltete, sollte die Eignung der verwendeten Methode zum Aufbau von 5-gliedrigen Lactam-Ringen am Beispiel Benzylamin (**102**) überprüft werden. Statt des erwünschten Lactams Isoindolin-1-on wurde lediglich 1,3-Dibenzylharnstoff (**103**) isoliert. Auch die inverse Abfolge der Reagenzienzugabe führte zur Bildung von **103** in der identischen Ausbeute von 41 %. Somit war offensichtlich, dass Isocyanate, die aus (substituierten) Benzylaminen gebildet werden (anders ihre Analoga aus Tryptaminen), unter Einwirkung von Bromwasserstoff nicht zu Lactamen cyclisieren, sondern eher diverse alternative Folgereaktionen eingehen. Die Isocyanat-Route wurde daher nicht weiter verfolgt.



**Abb. 59:** Modell-Reaktion

Eine Alternative stellt die von Wada et al. [139] entwickelte Methode dar. Beschrieben wird dort der Aufbau von 5- und 6-gliedrigen Lactam-Ringen aus Benzylaminen durch Kohlenmonoxid in Gegenwart eines Palladium-Katalysators und Kupfer(II)acetat als Oxidationsmittel.

Leider konnte das Lactam **99** ausgehend von **95** auch auf diesem Weg nicht dargestellt werden.



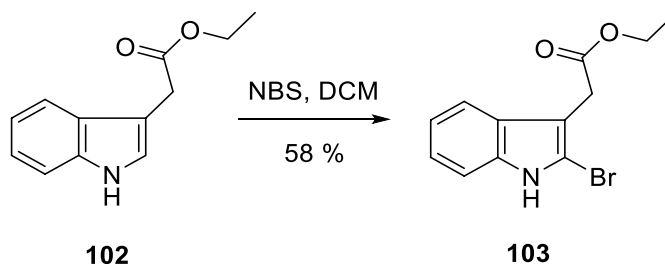
**Abb. 60:** Versuch zur Synthese des Lactams **99** nach Wada [139]

### 3.2.5 Synthese von 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonsäureethylester (**105**) und Analoga

#### 3.2.5.1 Versuch zur Synthese von 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonsäureethylester (**105**)

Wie bereits in Abschnitt 2.1.1.4 erwähnt, sollte neben dem Nitril in Position 6 des Benzo[*a*]carbazol-Grundgerüsts auch ein Carbonsäureethylester eingeführt werden, um weitere Rückschlüsse auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ziehen zu können. Im Gegensatz zu einem Nitril ist ein Carbonsäureester in der Lage als Wasserstoffbrücken-Akzeptor zwei Wasserstoffbrücken auszubilden.

Um dies zu erreichen wurde zuerst 2-(1*H*-Indol-3-yl)essigsäureethylester (**102**) mit *N*-Bromsuccinimid nach einer Vorschrift von Padwa et al. [140] an C-2 bromiert.



**Abb. 61:** Synthese von 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)essigsäureethylester (**103**)

Nachfolgend sollte analog der Synthese von **53** aus **62** durch Suzuki-Kupplung von 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)essigsäureethylester (**103**) mit 2-Formylphenylboronsäure 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonsäureethylester (**105**) dargestellt werden. Nach erfolgter Suzuki-Kupplung kam es aber nicht wie erwartet zur Ausbildung des Tetracyclus **105**. Vielmehr kam es zu einer nucleophilen Addition des Indol-Stickstoffs an die freie Aldehyd-Gruppe des Intermediats **105** unter Ausbildung einer Halbaminale-Partialstruktur. Verbindung **106** wurde in 45 %iger Ausbeute isoliert. Offensichtlich ist die Methylengruppe neben dem Ester **104** weniger azide als die in den beschriebenen Nitrilen, so dass die Knoevenagel-Kondensation zu **105** unterbleibt.

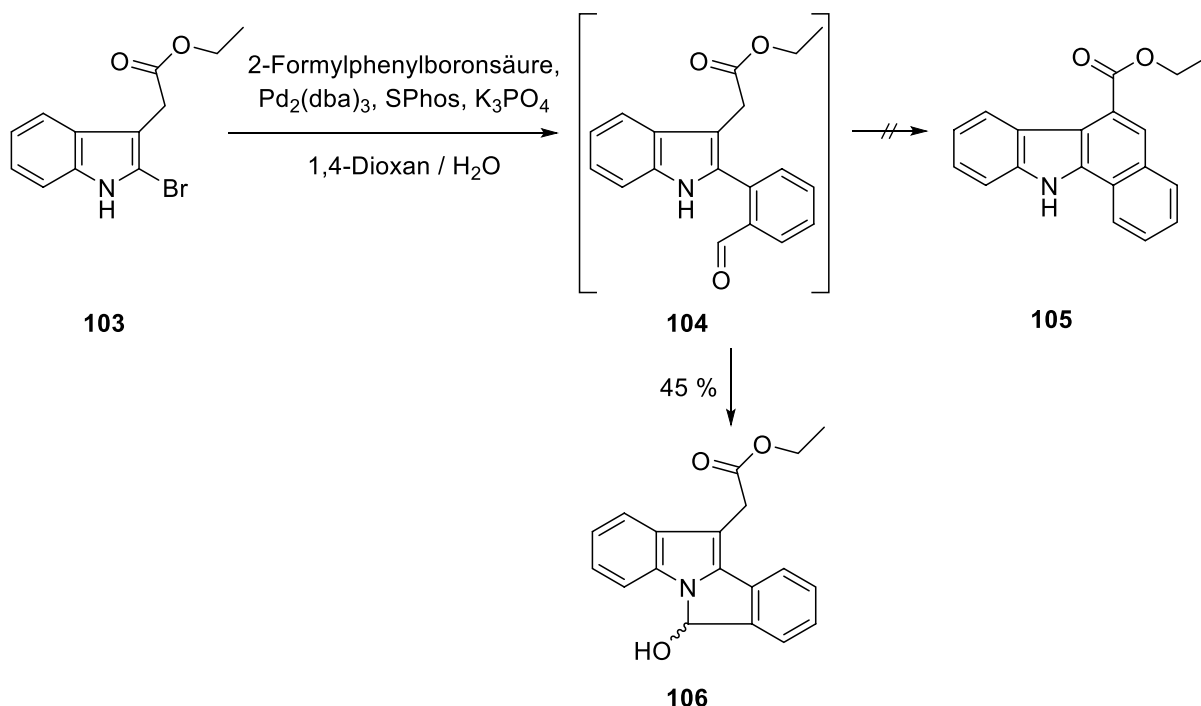


Abb. 62: Synthese des Halbaminals **106**

Anschließende Oxidation von **106** mit MnO<sub>2</sub> in Chloroform wurde nach einer von Puzik verwendeten Methode [87] durchgeführt und lieferte das Lactam **107** in 93 % Ausbeute. Das Nebenprodukt **108** wurde in 6 % Ausbeute erhalten. Hier wurde offensichtlich zusätzlich die aktivierte Methylengruppe zum Keton oxidiert.

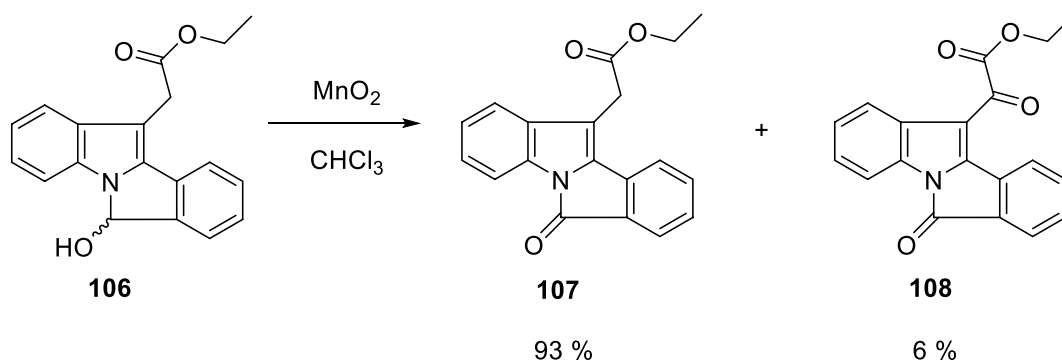


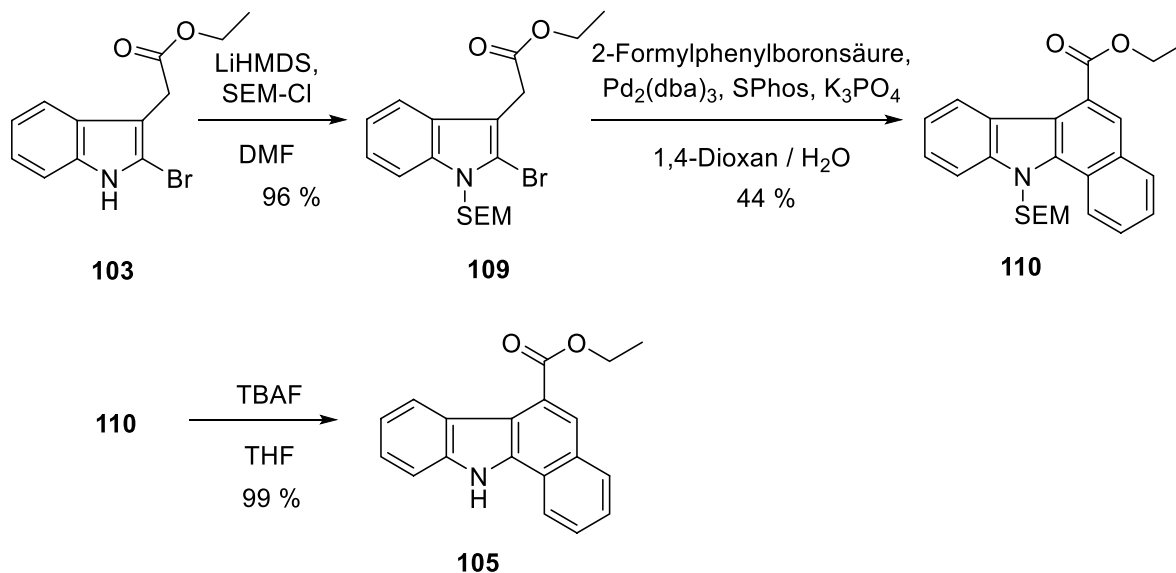
Abb. 63: Oxidation des Halbaminals **106**

### 3.2.5.2 Synthese von 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonsäureethylester (**105**) unter Verwendung einer Schutzgruppe

Um den oben beschriebenen Ringschluss zum Indol-Stickstoff zu vermeiden, musste erneut eine Schutzgruppe am Indol-Stickstoff eingeführt werden. Die Schützung sollte auf der Synthese-Stufe von 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)essigsäureethylester (**103**) erfolgen. Aufgrund der positiven Ergebnisse aus Abschnitt 3.2.2.4 wurde wieder auf die Schutzgruppe SEM



zurückgegriffen. Durch Deprotonierung des Indol-Stickstoffes mit LiHMDS und anschließende Zugabe von SEM-Cl wurde das geschützte Indol **109** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Um Verbindung **110**, das SEM-geschützte Analogon der Zielverbindung **105**, zu erhalten, wurde **109** unter Suzuki-Bedingungen mit 2-Formylphenylboronsäure umgesetzt. Im letzten Schritt wurde die Schutzgruppe in quantitativer Ausbeute durch Erhitzen mit TBAF in THF abgespalten.



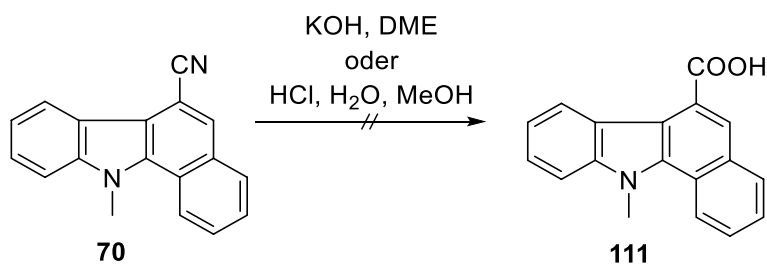
**Abb. 64:** Synthese von 11H-Benzo[a]carbazol-6-carbonsäureethylester (**105**)

Der Erfolg dieser Synthese belegt erneut den herausragenden Nutzen der SEM-Schutzgruppe in der Indol-Chemie.

### 3.2.6 Synthese von 11H-Benzo[a]carbazol-6-carbonsäure (**112**)

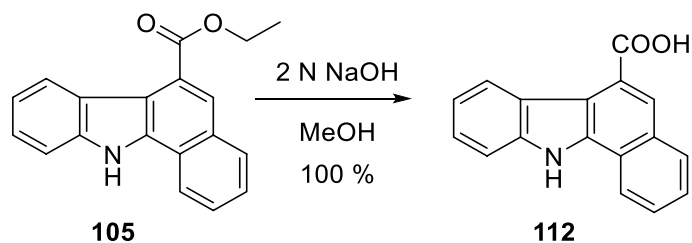
Das Indolochinolin **1** wurde, wie in Abschnitt 2.1.1.1 beschrieben, von Falke als sehr potenter und selektiver Inhibitor von DYRK1A beschrieben [67]. Untersuchungen von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zeigten, dass die freie Carbonsäure in Position 6 von besonderer Bedeutung ist. Freie Carbonsäuren können sowohl als Wasserstoffbrücken-Akzeptor als auch als Wasserstoffbrücken-Donor fungieren und Ion-Ion-Wechselwirkungen eingehen. Dieses Strukturmerkmal sollte nun auf das Benzo[a]carbazol-Grundgerüst übertragen werden.

Um eine freie Carbonsäure in Position 6 am Benzo[a]carbazol-Grundgerüst einzuführen, sollte die Cyanogruppe der Verbindung **70** zur freien Carbonsäure hydrolysiert werden. Es konnte jedoch weder durch Erhitzen mit KOH in 1,2-Dimethoxyethan (DME) noch durch Erhitzen in wässriger Salzsäure und Methanol 11-Methyl-11H-benzo[a]carbazol-6-carbonsäure (**111**) dargestellt werden.



**Abb. 65:** Versuche zur alkalischen und sauren Hydrolyse des Nitrils **70**

Carbonsäureester können durch alkalische Hydrolyse in meist sehr guten Ausbeuten in Carbonsäuren überführt werden. Der Carbonsäureester **105** konnte durch 30-minütiges Erhitzen in einem Gemisch von wässriger 2 N Natriumhydroxid-Lösung und Methanol (1:1) quantitativ zu 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonsäure (**112**) hydrolysiert werden.



**Abb. 66:** Synthese von 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonsäure (**112**)

### 3.3 Canthin-4-one

#### 3.3.1 Bekannte Synthesen von Canthin-4-on (7) und 5-Iodcanthin-4-on (18)

Die erste Canthin-4-on (**7**) Synthese gelang Rosenkranz und Schmid [85] im Jahr 1968 ausgehend von Canthin-6-on (**13**), das in zwei Syntheseschritten aus DL-Tryptophan hergestellt worden war. In drei weiteren Schritten wurde **13** anschließend zu **7** umgesetzt. Allerdings betrug die Gesamtausbeute ca. 0.1 % und war daher ausschließlich zur Strukturaufklärung geeignet.

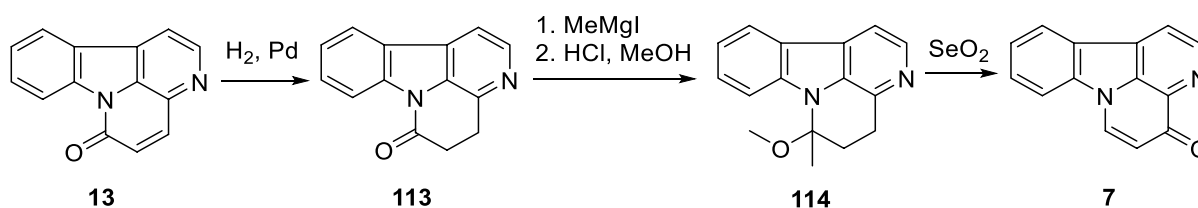


Abb. 67: Synthese von Canthin-4-on (7) nach Rosenkranz und Schmid

Puzik hatte in seinen Arbeiten in unserer Arbeitsgruppe den ersten effektiven Zugang zum unsubstituierten Canthin-4-on ausgehend vom Naturstoff 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**19**) entwickelt [87]. Die Darstellung von **19** gelang nach einer von Daab [141] entwickelten radikalischen Acetylierung von literaturbekanntem Norharman (**115**) [142] nach Minisci [143] in 79 %iger Ausbeute. Die Minisci-Reaktion erlaubt es regioselektiv Acetyl-Reste an den  $\beta$ -Carbolin-Grundkörper (Norharman, **115**) durch homolytische Acetylierung anzuknüpfen. Hierbei werden protonierte *N*-Heteroaromaten in stark saurem Milieu in *ortho*- oder *para*-Position zum protonierten aromatischen Ringstickstoff von nucleophilen Radikalen substituiert. Die Umsetzung von Acetaldehyd mit Eisen(II)sulfat und *tert.*-Hydroperoxid führt *in situ* zur Bildung des nucleophilen Acetylradikals. Die beiden Radikalstarter werden dazu unter den stark sauren Reaktionsbedingungen simultan zur Aldehydkomponente zugegeben [141].

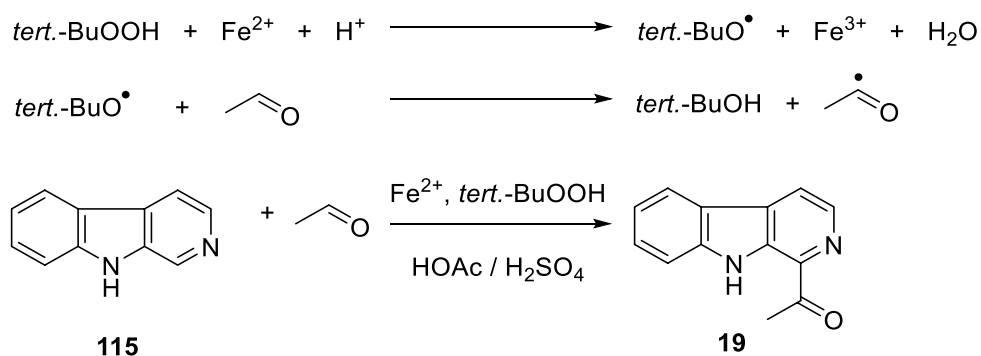


Abb. 68: Synthese von **19** nach Minisci

Eine alternative Darstellung von **19** ist ausgehend von 1-Chlor- $\beta$ -carbolin (**116**) nach einer von Hildebrand entwickelten Methode möglich [144]. Der Schlüsselschritt hierbei ist die Stille-Kupplung von **116** mit Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan, die als Kupplungsprodukt den Enolether **117** ergibt. Die nachfolgende saure Hydrolyse von **117** lieferte **19** über beide Schritte hinweg in 83 % Ausbeute [144].

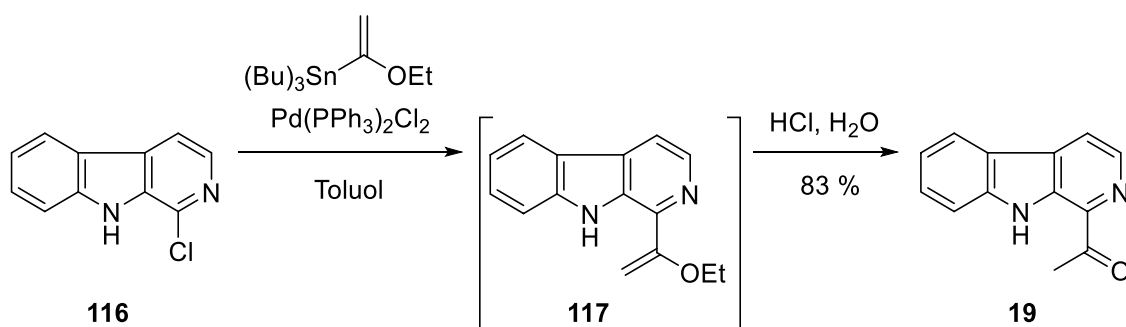


Abb. 69: Synthese **19** nach Hildebrand

Da dieser Syntheseweg aufgrund der vorherigen Darstellung von **116** deutlich mehr Syntheseschritte beinhaltet und Zinnorganyle eine beachtliche Toxizität besitzen, wurde in der vorliegenden Arbeit **19** ausschließlich nach der von Daab [141] entwickelten radikalischen Methode aus Norharman (**115**) dargestellt.

Puzik konnte Canthin-4-on (**7**) ausgehend von **19** durch Erhitzen mit Brederecks Reagenz (*tert*-Butoxy-bis(dimethylamino)methan, **118**) in wasserfreiem DMF in einem Schritt in einer Ausbeute von 74 % darstellen. Brederecks Reagenz (**118**), das als Aminoal des Ameisensäure-*tert*-butylesters aufgefasst werden kann, wird durch Thermolyse in ein Carbeniumion (**119**) und die starke Base *tert*-Butanolat (**120**) gespalten [136].

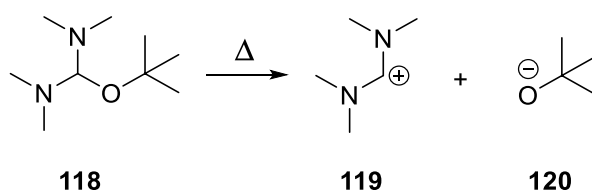
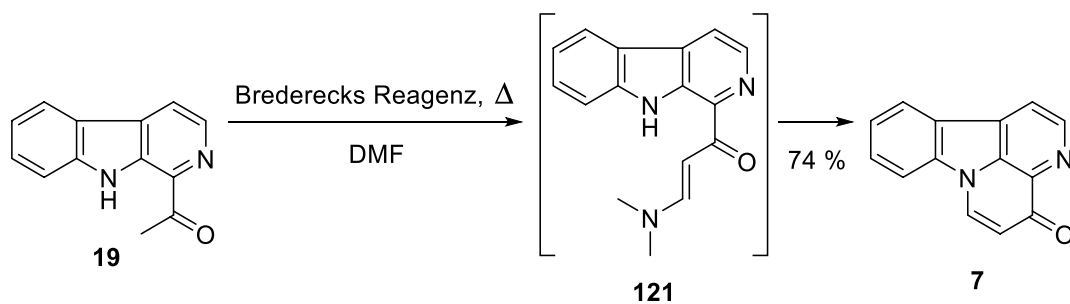


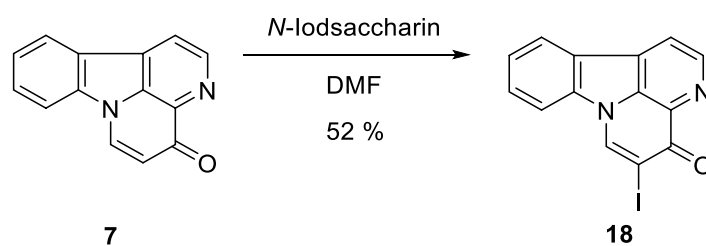
Abb. 70: Thermolytische Spaltung von Brederecks Reagenz

Anschließend kommt es zur Deprotonierung der CH-aziden Methylgruppe von **19** durch **120** und daraufhin zur Kupplung mit dem heterolytisch gebildeten Carbeniumion **119**, gefolgt von einer Dimethylamin-Eliminierung zum Enaminoketon **121**, das unter den harschen Reaktionsbedingungen spontan zu **7** cyclisiert. Hierbei kommt es zu einer intramolekularen nucleophilen Addition des Indol-Stickstoffs an die Enaminon-Partialstruktur, gefolgt von einer Eliminierung von Dimethylamin [87].



**Abb. 71:** Synthese von Canthin-4-on nach Puzik

Die Darstellung von 5-Iodcanthin-4-on (**18**) gelang Puzik [88] durch Versetzen von **7** mit 2 Äquivalenten *N*-Iodsaccharin in DMF in einer Ausbeute von 52 %.



**Abb. 72:** Synthese von 5-Iodcanthin-4-on (**18**)

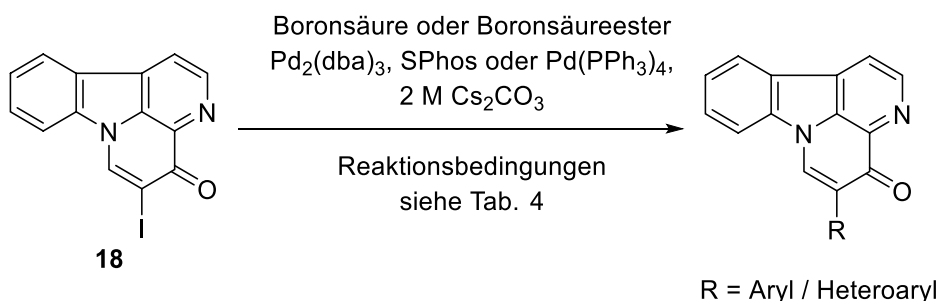
### 3.3.2 Synthese von 5-substituierten Canthin-4-onen

#### 3.3.2.1 Synthese von 5-Aryl-/Heteroarylcanthin-4-onen

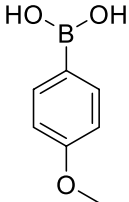
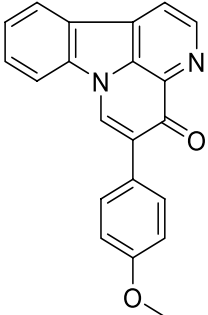
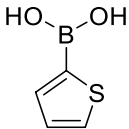
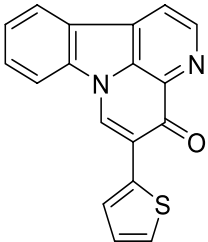
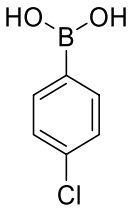
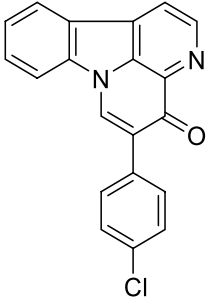
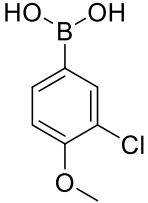
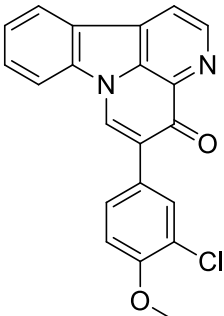
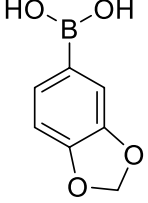
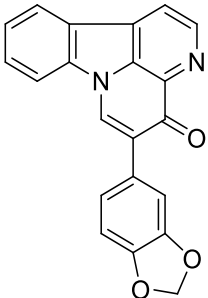
Da im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herms am Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung in einem High-Throughput Screening in einem bei Morbus Alzheimer relevanten Calcium-Homöostase-Assay herausgefunden wurde, dass 5-Phenylcanthin-4-on (**11**) die Fähigkeit besitzt, die pathologisch erhöhte Calciumfreisetzung aus dem Endoplasmatischen Retikulum zu verringern, sollten verschiedene aromatische und heteroaromatische Reste in Position 5 am Canthin-4-on-Grundkörper eingeführt werden, um Rückschlüsse auf den Einfluss des Restes an C-5 auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ziehen zu können.

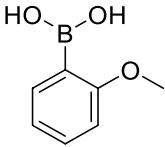
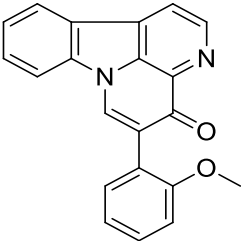
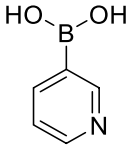
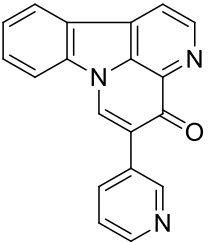
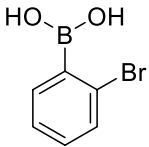
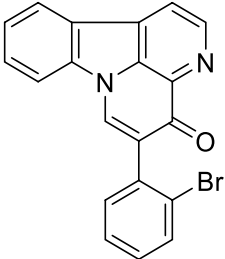
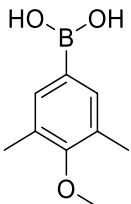
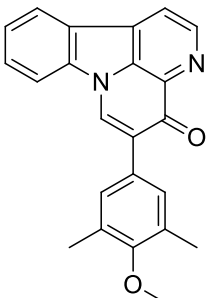
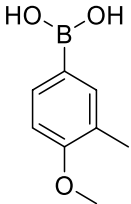
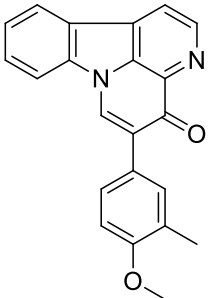
Eine ideale Ausgangsverbindung für die Einführung aromatischer bzw. heteroaromatischer Reste an C-5 stellt 5-Iodcanthin-4-on (**18**) dar, da dieses zugänglich für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen ist.

Ausgehend von **18** wurden hierfür Suzuki-Kupplungen mit einer Mikrowellen-gestützten Methode durchgeführt. Ähnlich der in Abschnitt 3.2.2.5 verwendeten Methode wurde die Reaktion bei einer Temperatur von 90 °C, einer Leistung von 50 Watt und einer Reaktionszeit von 10 Minuten durchgeführt. Als Palladium-Katalysator wurde jedoch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ), als Lösungsmittel eine Mischung von 1,2-Dimethoxyethan und Ethanol (3:2) und als Base eine wässrige 2 M Caesiumcarbonat-Lösung verwendet (Methode A). Da sich die Verbindungen **135**, **136** und **137** jedoch nicht unter den o.g. Reaktionsbedingungen darstellen ließen, wurde als Katalysator  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  und als Ligand SPhos gewählt, das Lösungsmittel auf 1,4-Dioxan und die Reaktionsdauer auf 20 min umgestellt (Methode B). Auf diese Weise konnte *in situ* ein reaktiverer Katalysator im Vergleich zu  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  generiert werden und außerdem konnte die Umsetzung bei höheren Temperaturen erfolgen. Das Ergebnis der Umstellung der Reaktionsbedingungen war die erfolgreiche Darstellung der Verbindungen **135**, **136** und **137**.

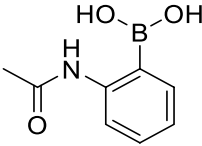
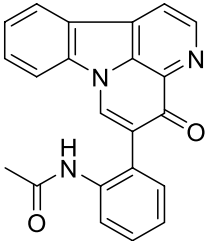
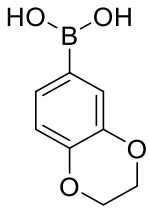
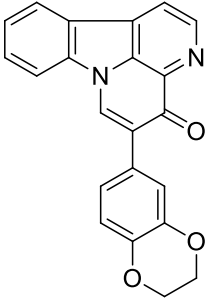
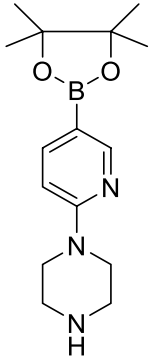
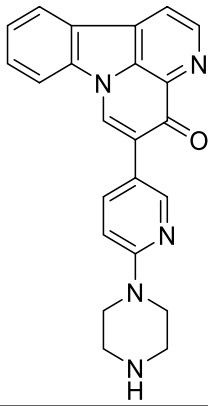
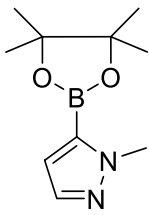
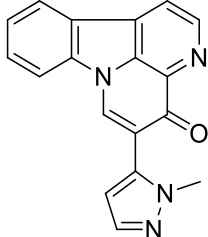
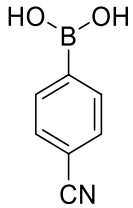
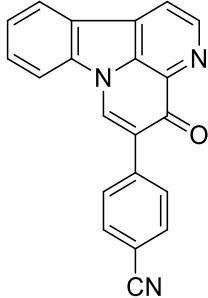


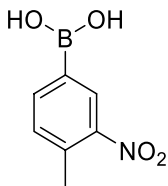
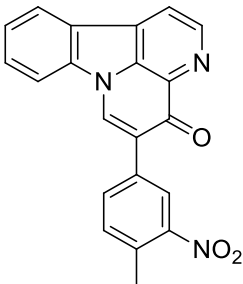
**Abb. 73:** Darstellung von 5-Aryl- und Heteroarylcanthin-4-onen

Boronsäure	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		74 %	<b>122</b>
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		87 %	<b>123</b>
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		97 %	<b>124</b>
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		96 %	<b>125</b>
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		41 %	<b>126</b>

Boronsäure	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		84 %	<b>127</b>
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		81 %	<b>128</b>
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		92 %	<b>129</b>
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		74 %	<b>130</b>
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		91 %	<b>131</b>



Boronsäure	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		64 %	<b>132</b>
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		84 %	<b>133</b>
	Methode A 90 °C 150 W 10 min DME / EtOH		52 %	<b>134</b>
	Methode B 115 °C 20 min 1,4-Dioxan		58 %	<b>135</b>
	Methode B 115 °C 20 min 1,4-Dioxan		65 %	<b>136</b>

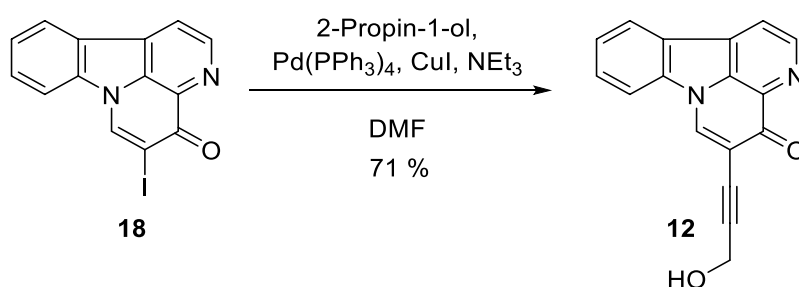
Boronsäure	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
	Methode B 115 °C 20 min 1,4-Dioxan		24 %	<b>137</b>

**Tab. 4:** Darstellung von 5-Aryl- und Heteroarylcantihin-4-onen

Leider gelang keine Umsetzung von **18** mit 2-Furylboronsäure und 2-(Piperazin-1-yl)pyridin-4-boronsäurepinacolester, trotz der Änderung und Kombination verschiedener Reaktionsparameter.

### 3.3.2.2 Synthese von 5-Alkinylcantihin-4-onen

Aufgrund der von Puzik beschriebenen antimykotischen Aktivität von 5-(3-Hydroxyprop-1-in-1-yl)-cantihin-4-on (**12**) sollten neben den Aryl- und Heteroaryl-Resten auch verschiedene Alkinyl-Reste in Position 5 am Canthin-4-on-Grundkörper eingeführt werden. Die Darstellung von **12** gelang Puzik mittels einer Sonogashira-Reaktion von 5-Iodcantihin-4-on (**18**) mit Propargylalkohol (2-Propin-1-ol) in Gegenwart von Kupfer(I)iodid,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und Triethylamin in DMF bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 71 % [88].



**Abb. 74:** Darstellung von **12** nach Puzik

Unter den von Puzik gewählten Reaktionsbedingungen gelang die Umsetzung von **18** mit dem homologen Alkin 3-Butin-1-ol zu **138** in einer Ausbeute von 40 %.

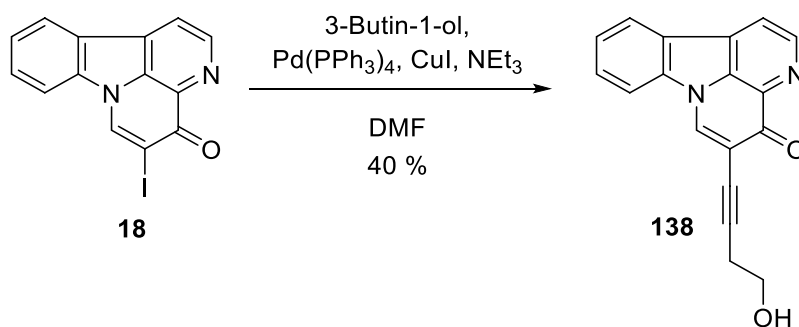


Abb. 75: Darstellung von **138**

Die Umsetzung mit (Trimethylsilyl)acetylen (TMS-Acetylen) gelang auf diese Weise jedoch nicht. Eine Umsetzung gelang allerdings in Anlehnung an eine von Crosignani et al. entwickelte Methode [145]. In Gegenwart von (1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen)palladium(II)dichlorid ( $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ ) und Kupfer(I)iodid konnte **18** mit TMS-Acetylen in einem Gemisch von THF und Triethylamin (1:1) erfolgreich zur Reaktion gebracht werden. Dabei entstand das TMS-geschützte Kupplungsprodukt **139** in einer Ausbeute von 37 %. Die anschließende Desilylierung mit Kaliumcarbonat in Methanol [146] gelang problemlos und lieferte 5-Ethynylcanthin-4-on (**140**) in 80 %iger Ausbeute.

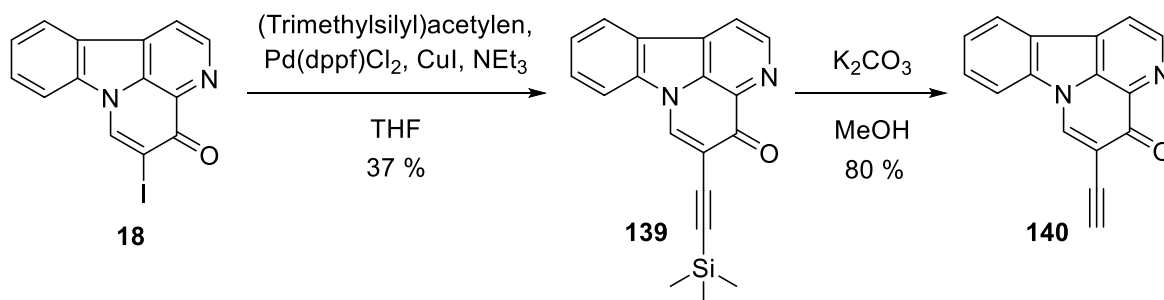


Abb. 76: Darstellung von **139** und **140**

Erfolglos verliefen trotz intensiver Variationen der Reaktionsbedingungen die Versuche *N,N*-Dimethylpropargylamin (3-Dimethylamino-1-propin) bzw. 2-Methyl-3-butin-2-ol mit **18** zur Reaktion zu bringen.

### 3.3.2.3 Exkurs: Versuche zur Synthese von 5-Morpholino-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (**141**)

Die Testung des von Puzik synthetisierten 5-Aminocanthin-4-ons durch Dr. L. Meijer, ManRos Therapeutics, Roscoff, Frankreich, zeigte eine interessante Kinase-inhibitorische Aktivität gegenüber DYRK1A mit einem  $\text{IC}_{50}$ -Wert von 1.8  $\mu\text{M}$ . Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte versucht werden, ausgehend von **18** eine Palladium-katalysierte Aminierung nach Hartwig-Buchwald mit verschiedenen Aminen durchzuführen. In Anlehnung an eine von Fors [147]

entwickelte Methode wurde **18** in Gegenwart von  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , XPhos (2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl) und Natrium-*tert.*-butanolat mit Morpholin versetzt und in DMF 24 Std bei 110 °C gerührt. Es konnte allerdings keine Umsetzung beobachtet werden (DC-Kontrolle und GC-MS-Kontrolle).

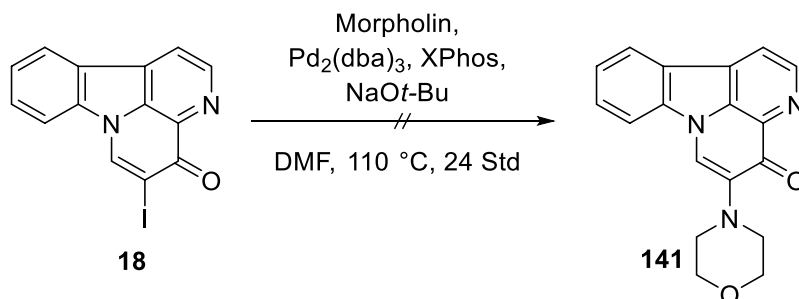


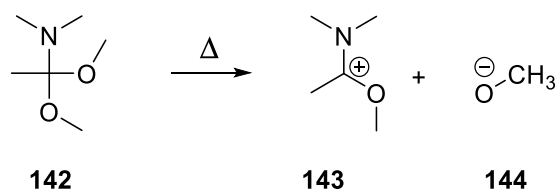
Abb. 77: Versuch der Synthese von **141**

Da die Darstellung von **141** über eine Hartwig-Buchwald-Reaktion nicht möglich war, wurde die Synthese der 5-Aminocanthin-4-one nicht weiter verfolgt.

### 3.3.3 Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen

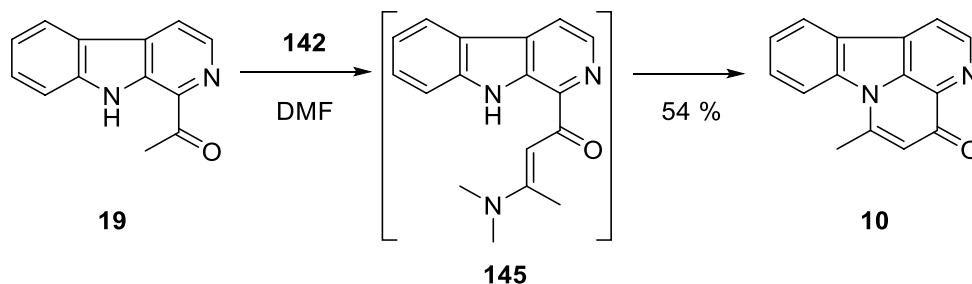
#### 3.3.3.1 Bekannte Synthesewege zu 6-substituierten Canthin-4-onen

Unter den natürlich vorkommenden Canthin-4-onen sind zum heutigen Zeitpunkt nur zwei Vertreter bekannt, die eine Substitution in Position 6 aufweisen. Dabei handelt es sich um die beiden Naturstoffe Isotuboflavin (**9**) und Norisotuboflavin (**10**). Achenbach und Biemann [80] isolierten 1965 erstmals sowohl **9** als auch **10** aus der Stammrinde von *Pleiocarpa mutica* Benth., Apocynaceae. Rosenkranz und Schmid [85] gelang 1968 die erste vielstufige Totalsynthese von **10**, jedoch mit einer Gesamtausbeute von nur 0.16 %. McEvoy und Allen [86] konnten **10** ein Jahr später in einer mehrstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 4 % darstellen. In unserer Arbeitsgruppe gelang Puzik die erste effektive Synthese von **10** durch Erhitzen von 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**19**) mit *N,N*-Dimethylacetamidmethylacetal [87] in wasserfreiem DMF. Dabei konnte **10** in einer Ausbeute von 54 % isoliert werden. Die azide Methylgruppe von **19** ließ sich analog der Reaktion mit Brederecks Reagenz auch mit dem Amidacetal problemlos umsetzen [87]. *N,N*-Dimethylacetamidmethylacetal (**142**) wird in der Hitze ebenfalls thermolytisch gespalten. Dabei entsteht das Carbeniumion **143** und Methanolat (**144**).



**Abb. 78:** Thermolytische Spaltung von *N,N*-Dimethylacetamidodimethylacetal

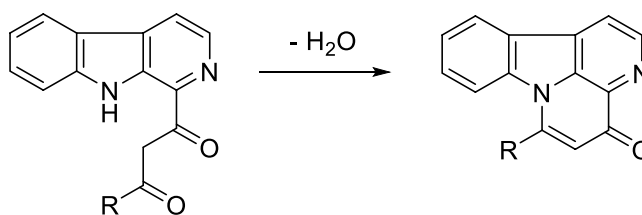
Die Reaktion von **19** mit **142** verläuft analog zur Umsetzung von **19** mit Brederecks Reagenz in einem Schritt ohne Isolierung des Intermediats **145**.



**Abb. 79:** Darstellung von Norisotuboflavin (**10**) aus 1-Acetyl- $\beta$ -carboline (**19**)

### 3.3.3.2 Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen: Diketon-Route

Da Amidacetale längerkettinger Carbonsäuren kommerziell nicht erhältlich und auch nur umständlich herzustellen sind, sollte im Rahmen dieser Arbeit eine neue Syntheseroute zur Darstellung 6-substituierter Canthin-4-one entwickelt werden. Ausgegangen werden sollte von geeigneten 1-substituierten  $\beta$ -Carbolenen, welche in 1,3-Diketon-Derivate in Position 1 des  $\beta$ -Carbolen-Grundgerüsts überführt werden sollten. Diese 1,3-Diketone sollten anschließend unter Wasserabspaltung zu den Canthin-4-onen cyclisiert werden.



**Abb. 80:** Darstellung von 6-substituierten Canthin-4-onen aus 1,3-Diketonen

Aufgrund möglicher Probleme, die durch das NH-azide Proton der Pyrrol-Partialstruktur der  $\beta$ -Carbolen-Ausgangsverbindungen verursacht werden könnten, sollten bevorzugt 1,3-Diketonsynthesen Verwendung finden, die nicht die Verwendung von starken Basen erfordern. Zuerst sollte von  $\alpha$ -Bromacetyl- $\beta$ -carbolen ausgegangen werden, einer Substanz, die bereits Puzik in unserem Arbeitskreis hergestellt hatte [100]. In einer Stille-Kupplung wurde dabei **22** mit Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan umgesetzt. Das Kupplungsprodukt, der Enolether **117**, wurde anschließend mit *N*-Bromsuccinimid in einem Gemisch von THF und Wasser (5:2) zum

gewünschten  $\alpha$ -Bromacetyl- $\beta$ -carbolin umgesetzt. Hierbei kommt es zuerst zu einer Addition des Brom-Kations an die Doppelbindung des Enoethers und anschließend zu einer Hydrolyse zum gewünschten  $\alpha$ -Bromketon **146**.

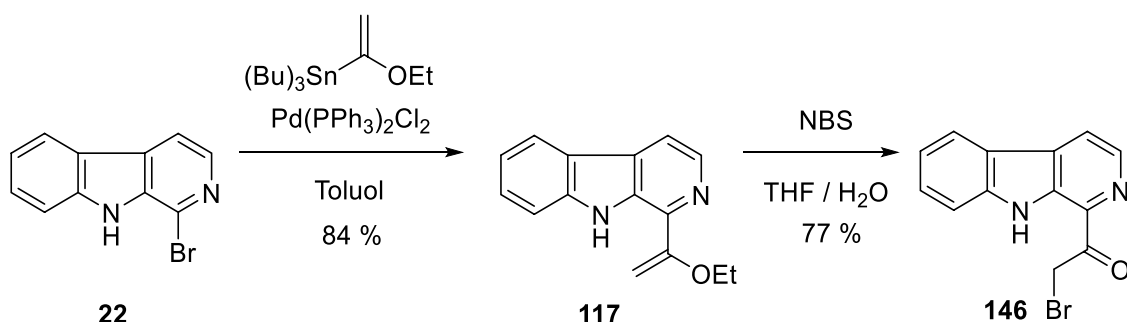


Abb. 81: Darstellung des  $\alpha$ -Bromketons **146**

Im Folgenden wurde nach einer von Chen [101] beschriebenen Methode zur Synthese von 1,3-Diketonen versucht, **146** mit Acetylchlorid oder Propionylchlorid in Gegenwart von Gallium(III)iodid in Acetonitril umzusetzen. Nachdem es bei Raumtemperatur zu keiner Umsetzung gekommen war, wurde zum Rückfluss erhitzt. Dabei kam es schließlich zu einer vollständigen Zersetzung von **146**.

Die Umsetzung von **146** mit *N*-Acetylbenzotriazol bzw. *N*-Propionylbenzotriazol, die nach einer Methode von Katritzky [148] hergestellt wurden und eine vergleichbare Reaktivität wie die entsprechenden Säurechloride besitzen, führte ebenfalls zu einer Zersetzung nach Erhitzen zum Rückfluss.

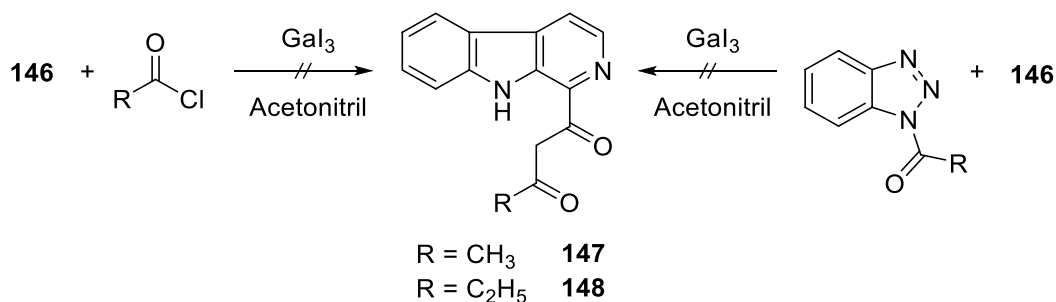
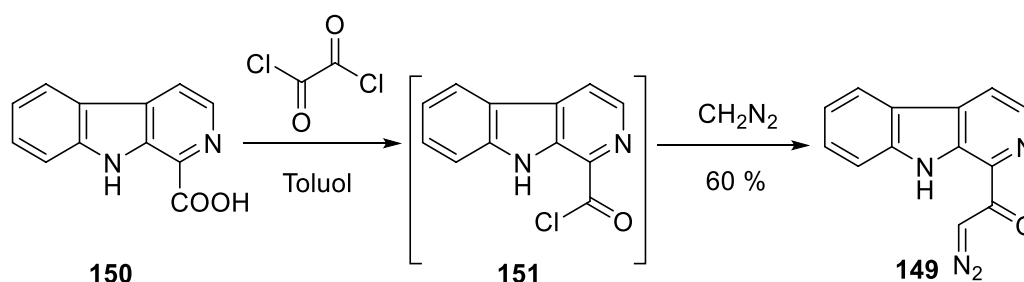


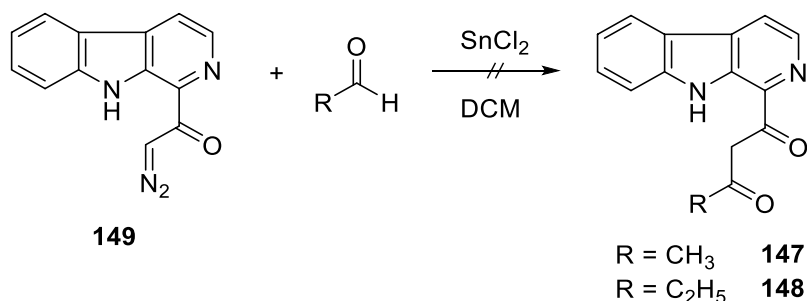
Abb. 82: Versuche zur Darstellung der 1,3-Diketone **147** und **148** nach Chen

Als nächstes sollte vom  $\alpha$ -Diazoketon **149**, das ebenfalls schon von Puzik [100] beschrieben wurde, ausgegangen werden. Die Darstellung von **149** gelang ausgehend von der literaturbekannten  $\beta$ -Carbolin-1-carbonsäure (**150**) [142, 149], welche mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid **151** überführt und direkt weiter mit Diazomethan, das durch alkalische Hydrolyse von Diazald® (*N*-Methyl-*N*-(*p*-tolylsulfonyl)nitrosamid) gewonnen wurde, zu **149** umgesetzt wurde.



**Abb. 83:** Darstellung des  $\alpha$ -Diazoketons **149**

Padwa [102] beschrieb eine Synthese von 1,3-Diketonen durch Reaktion von  $\alpha$ -Diazoketonen mit Aldehyden und katalytischen Mengen Zinn(II)chlorid in Dichlormethan. Allerdings kam es auch mit dieser Methode nicht zu einer Umsetzung zu den gewünschten 1,3-Diketonen **147** und **148**, sondern ausschließlich zu einer Zersetzung von **149**.

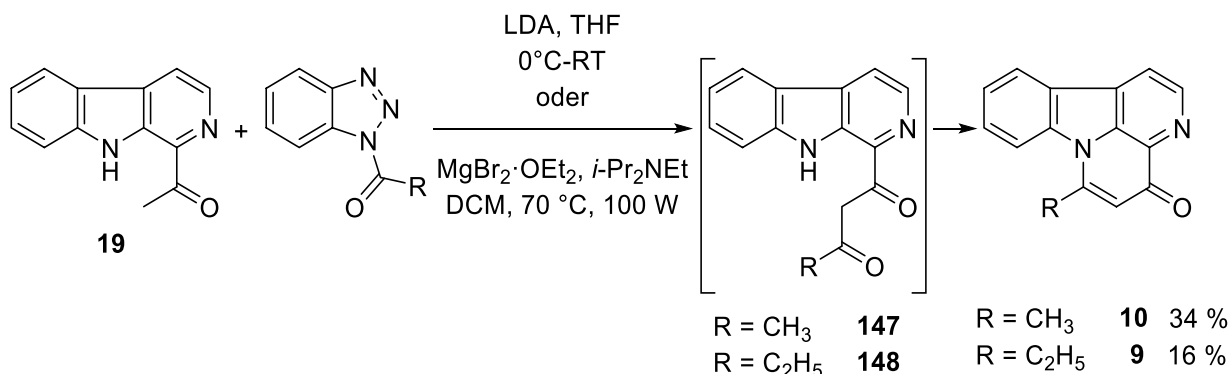


**Abb. 84:** Versuche zur Darstellung der 1,3-Diketone **147** und **148** nach Padwa

Eine erfolgreiche Darstellung der beiden Naturstoffe Isotuboflavin (**9**) und Norisotuboflavin (**10**) gelang schließlich ausgehend vom Methylketon **19**. Die Umsetzung von **19** mit *N*-Acetylbenzotriazol [148] und 2 Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid (LDA) in THF bei 0 °C bis Raumtemperatur („hard enolization protocol“) lieferte **10** in einer mäßigen Ausbeute von 34 %, offensichtlich über das intermediäre 1,3-Diketon **147**. Auf die gleiche Weise konnte das Alkaloid **9** durch Reaktion von **19** und *N*-Propionylbenzotriazol [148] in einer Ausbeute von 16 % erhalten werden. Auch die Verwendung von *tert*.-Butyllithium als Base führte zur erfolgreichen Synthese der beiden Alkaloide, allerdings mit noch geringeren Ausbeuten, was auf die Nucleophilie des *tert*.-Butyllithiums [150] und entsprechende mögliche Nebenreaktionen zurück zu führen sein sollte.

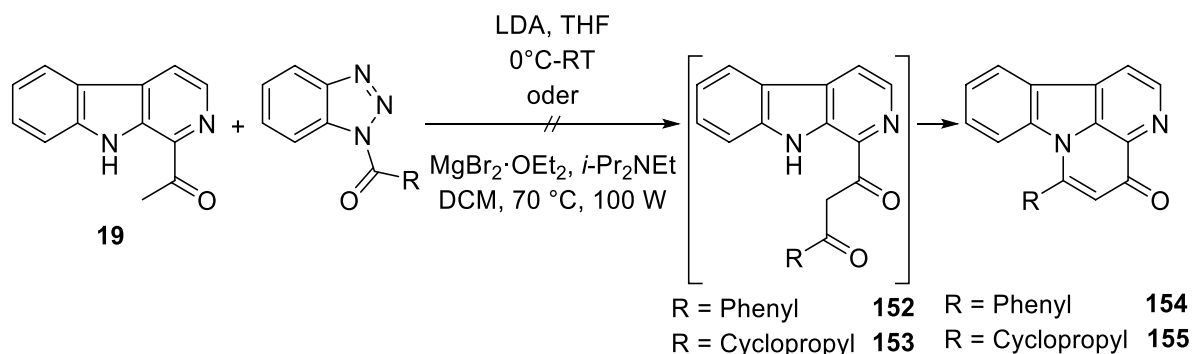
Eine alternative Synthesestrategie stellt das von Lim et al. [99] entwickelte „soft enolization protocol“ dar. Hierzu wurde **19** mit dem entsprechenden *N*-Acylbenzotriazol, Magnesiumbromid-Diethyletherat ( $\text{MgBr} \cdot \text{OEt}_2$ ) und Hünig-Base (Diisopropylethylamin) in Dichlormethan umgesetzt. Auch nach Erhitzen zum Rückfluss fand keine Umsetzung statt. Allerdings konnte eine Umsetzung zu **9** und **10** durch Verwendung einer Mikrowellen-gestützten Methode bei einer Temperatur von 70 °C, einer Leistung von 100 Watt und einer Reaktionszeit von 20 Minuten erreicht werden. Die Ausbeuten von 16 %, bzw. 34 % waren

dabei identisch mit den mit *N*-Acylbenzotriazolen und LDA („hard enolization protocol“) erhaltenen Ausbeuten.



**Abb. 85:** Synthese von Isotuboflavin (**9**) und Norisotuboflavin (**10**)

Die Verwendung höherer Temperaturen und anderer Lösungsmittel (Chloroform, 1,4-Dioxan, Diglyme) führten jeweils zu einer vollständigen Zersetzung der Edukte. Leider ist diese Reaktion anfällig gegenüber sterisch anspruchsvollen Resten in den *N*-Acylbenzotriazolen und konnte daher nicht zur Synthese der entsprechenden 6-Phenyl- und 6-Cyclopropyl-Analoga von **9** und **10** erweitert werden.



**Abb. 86:** Versuche zur Synthese von 6-Phenyl- und 6-Cyclopropylcanthin-4-on

Mit der Diketon-Route konnten somit zwar die beiden Alkaloide Isotuboflavin (**9**) und Norisotuboflavin (**10**) synthetisiert werden, aber die Methode ist nicht allgemein anwendbar auf andere 6-substituierte Canthin-4-one.

### 3.3.3.3 Versuche zur Synthese von 3,5-Diarylisoaxazolen über direkte CH-Aktivierung

Da 1,3-Diketone offensichtlich keine geeigneten Intermediate zur Synthese von Canthin-4-onen sind, sollte eine alternative Synthesestrategie entwickelt werden, die sich an den durch Umsetzung von **19** mit Amidacetalen erhaltenen tertiären Enaminoketonen **121** und **145** als Intermediaten orientierte. Als geeignete Edukte kamen daher Isoxazole in Frage, die durch



reduktive Ringöffnung [151] in primäre Enaminoketone überführt werden können. Retrosynthetische Überlegungen führten zum Ergebnis, dass zur Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen 3'-substituierte 1-(Isoxazol-5-yl)- $\beta$ -carboline in die gewünschten primären Enaminoketone überführt werden können, die anschließend wiederum zu 6-substituierten Canthin-4-onen cyclisiert werden können (s. Abb. 28).

Für die Synthese der erforderlichen Isoxazolyl- $\beta$ -carboline sollte zunächst eine direkte Biaryl-Synthese versucht werden. Durch Palladium-katalysierte Kupplung von 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) mit 3-substituierten Isoxazol-Derivaten sollten unter CH-Aktivierung an C-5 des Isoxazol-Rings Isoxazol-5-yl- $\beta$ -carboline dargestellt werden. Die Synthese von **22** wurde in unserer Arbeitsgruppe von Hildebrand und Bracher entwickelt [103] und erlaubt eine effiziente Darstellung in drei Syntheseschritten. Durch Reaktion von Triphosgen mit Tryptamin (**156**) in Gegenwart von Triethylamin bildet sich intermediär das Isocyanat (**157**), das nach Zusatz von Bromwasserstoff in Eisessig zum Lactam **158** cyclisiert. Durch Erhitzen von **158** mit Palladium auf Aktivkohle erfolgt die Dehydrierung zu **159** in einer nahezu quantitativen Ausbeute. Die anschließende Bromierung zu **22** wurde mit Phosphoroxybromid in Anisol durchgeführt [103].

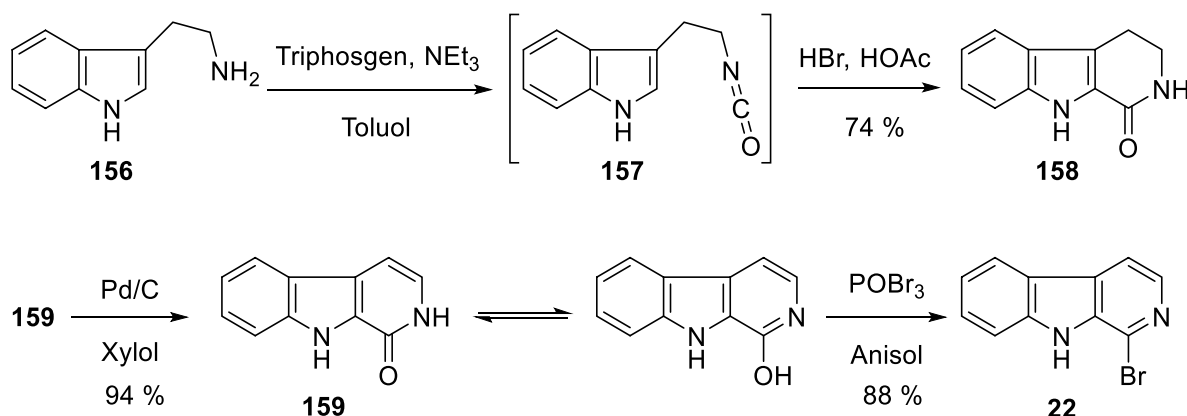


Abb. 87: Darstellung von 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**)

Bisher sind nur wenige Beispiele zur Biaryl-Synthese unter CH-Aktivierung des Isoxazol-Rings bekannt [152], die jedoch ausschließlich an C-4 stattfand. Da jedoch hier eine CH-Aktivierung an C-5 eines in Position 3 substituierten Isoxazols benötigt wurde, sollte zunächst herausgefunden werden, ob eine direkte CH-Aktivierung an Isoxazolen in Nachbarschaft zu den Heteroatomen überhaupt möglich ist. Anhand von 3-Phenylisoxazol (**160**) und 5-Phenylisoxazol (**161**) sollte modellhaft versucht werden, die entsprechenden 3,5-Diarylisoxazole herzustellen. Hierzu wurde **160** nach Gray et al. über eine 1,3-dipolare Cycloaddition aus Benzaldehydoxim, *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und Phenylvinylsulfoxid in 1,1,2-Trichlorethan (TCE) und anschließende Nachbehandlung mit NaOH mit einer Ausbeute von 91 % hergestellt [153].

Das 5-Phenylisoxazol (**161**), das zwar nicht das gewünschte Produkt liefern würde, aber für die folgenden Modellversuche von Bedeutung war, konnte kommerziell erworben werden.

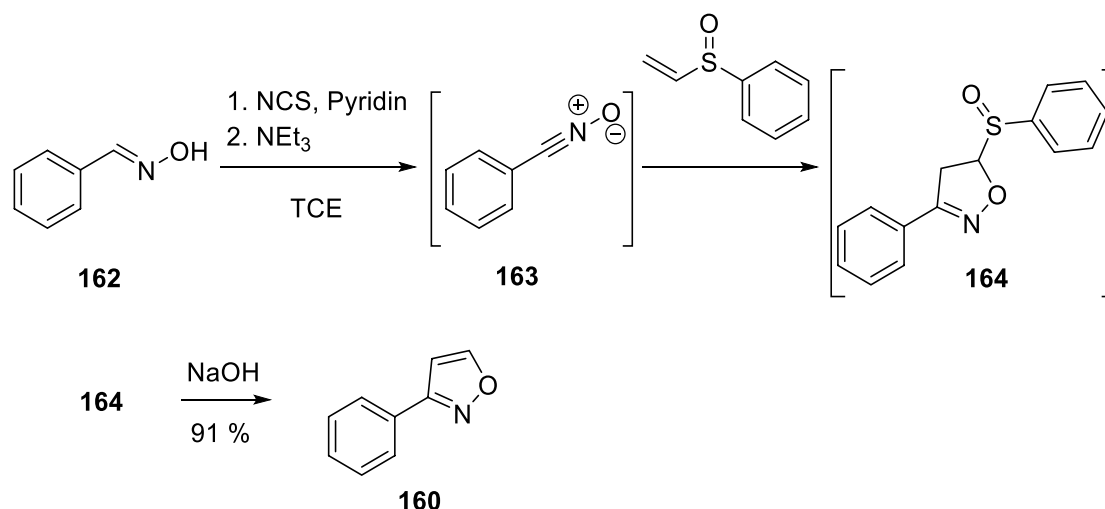
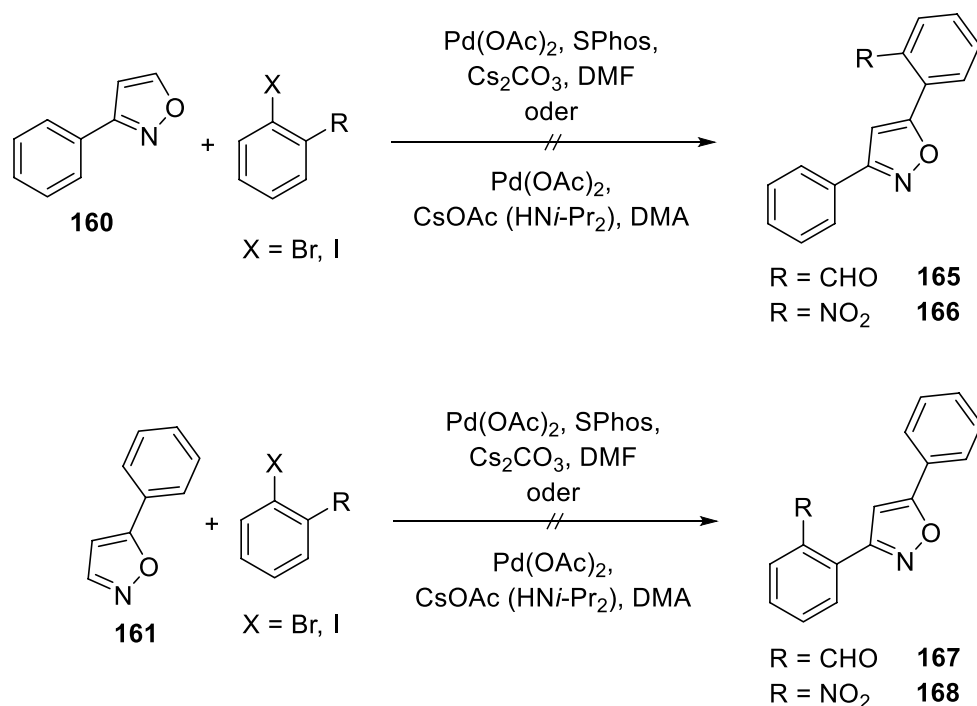


Abb. 88: Darstellung von 3-Phenylisoxazol (**160**)

Die beiden Phenylisoxazole **160** und **161** wurden anschließend mit 2-Brom- bzw. 2-Iodbenzaldehyd und 2-Iodnitrobenzol sowohl nach Takeda et al. [154] mit Palladium(II)acetat, SPhos und Caesiumcarbonat in DMF bei 125 °C als auch nach Wang et al. [155] mit Palladium(II)acetat, Caesiumacetat und Diisopropylamin (nur bei Verwendung 2-Brombenzaldehyd) in Dimethylacetamid bei 125 °C umgesetzt. Bei beiden Methoden werden für CH-Aktivierungs-Reaktionen übliche Reaktionsbedingungen angewendet. Leider konnten die gewünschten 3,5-Diarylisoxazole **165** - **168** auch nach Variationen der Reaktionsparameter nicht erhalten werden. Da eine Palladium-katalysierte Kupplung unter CH-Aktivierung an der Position 3 bei **160**, bzw. an der Position 5 bei **161** mit den o.g. repräsentativen Halogenbenzenen nicht möglich war, wurde dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt.

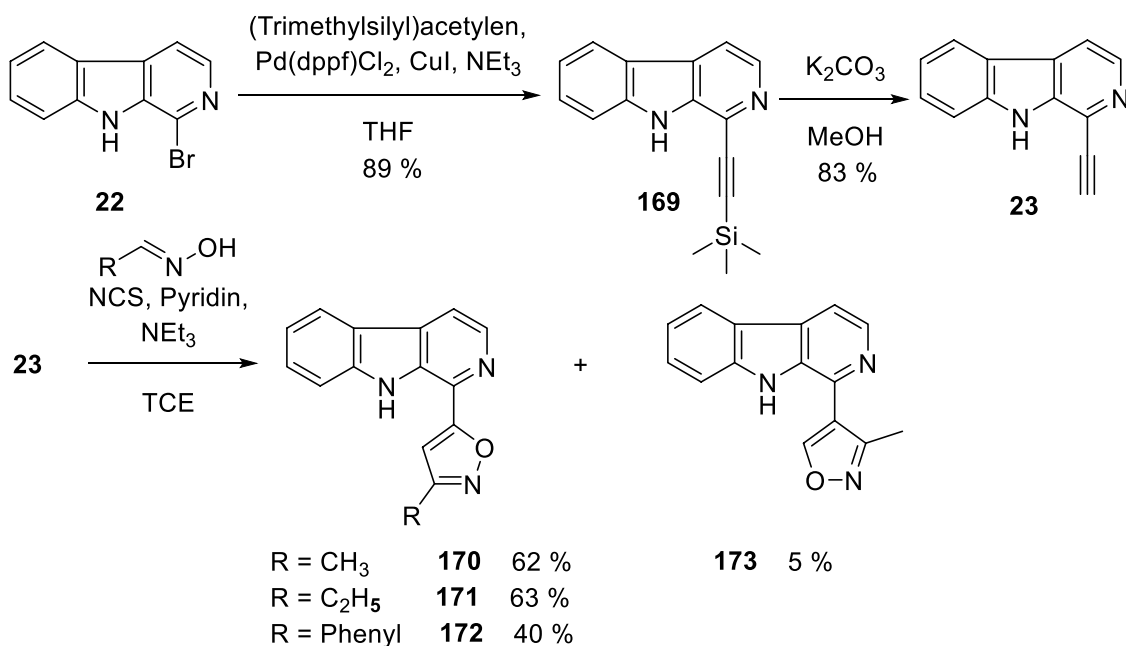


**Abb. 89:** Modellversuche zur direkten CH-Aktivierung der Isoxazole **160** und **161**

### 3.3.3.4 Synthese von 6-substituierten Canthin-4-onen: Isoxazol-Route

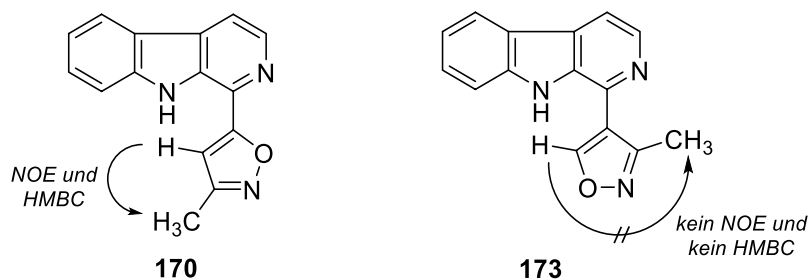
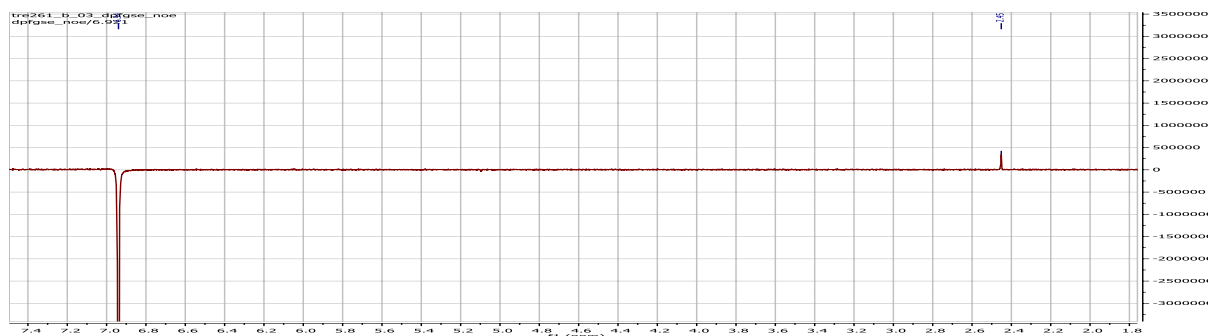
Eine alternative Synthesestrategie zur Darstellung der gewünschten 1-(Isoxazol-5-yl)- $\beta$ -carboline sollte schließlich durch Umsetzung von **22** mit TMS-Acetylen unter Sonogashira-Bedingungen, Entschützung der TMS-Schutzgruppe und anschließende 1,3-dipolare Cycloaddition des Alkins **23** mit Nitriloxiden [151] zum Ziel führen.

Die Sonogashira-Kupplung von 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) mit TMS-Acetylen in Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  und Kupfer(I)iodid in einem Gemisch von THF und Triethylamin (1:1) lieferte das TMS-geschützte 1-Ethynyl- $\beta$ -carbolin **169** in einer Ausbeute von 89 %, die darauf folgende Desilylierung mit Kaliumcarbonat in Methanol [146] führte zum gewünschten 1-Ethynyl- $\beta$ -carbolin **23** in 83 %iger Ausbeute. Das Alkin **23** ließ sich durch 1,3-dipolare Cycloadditionen mit Nitriloxiden [151, 153], die *in situ* aus den Oximen von Acetaldehyd, Propionaldehyd und Benzaldehyd durch Behandlung mit *N*-Chlorsuccinimid generiert wurden, in die gewünschten 1-(Isoxazol-5-yl)- $\beta$ -carboline **170** - **172** überführen.



**Abb. 90:** Synthese der 1-(Isoxazol-5-yl)-β-carboline **170** - **172**

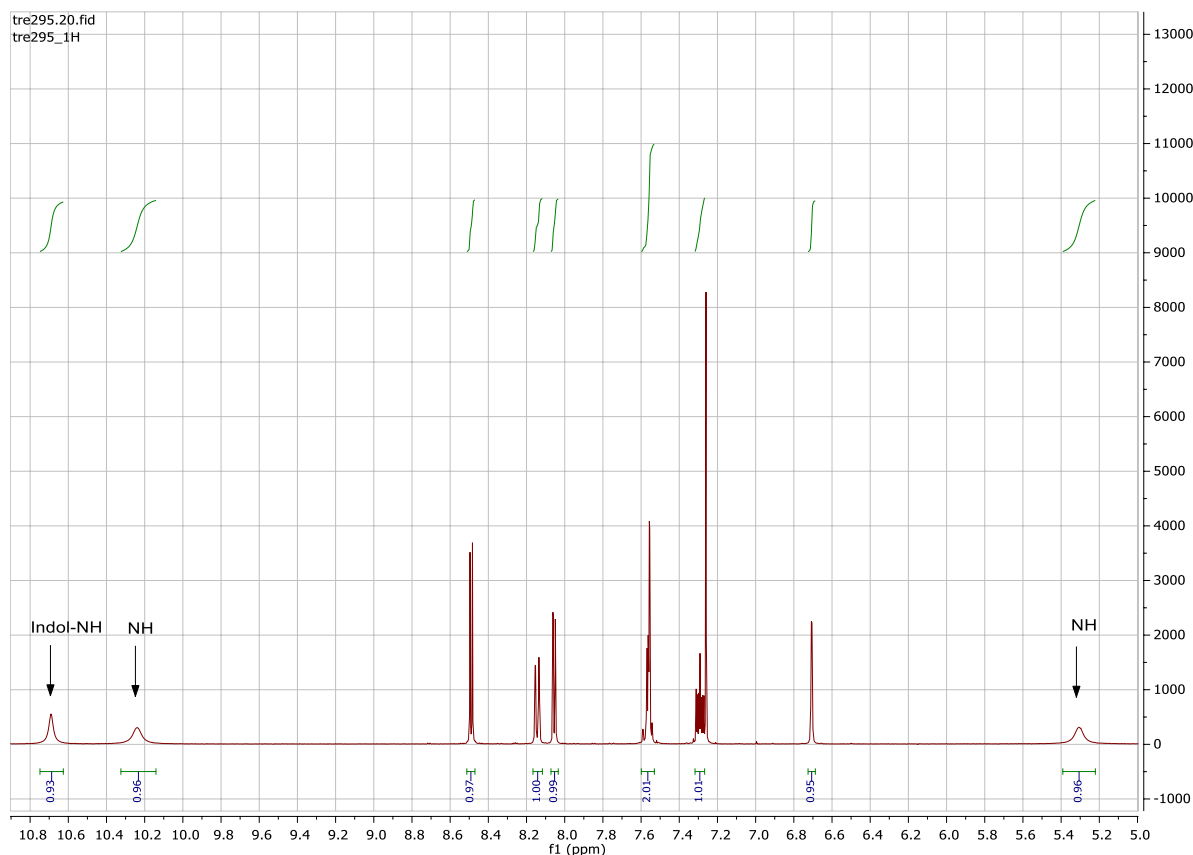
Bei der Synthese des 3-Methyl-substituierten Isoxazols **170** kam es zur Bildung des 5-Methyl-substituierten Nebenproduktes **173** mit einer Ausbeute von 5 %, das jedoch mittels NMR-Analytik eindeutig vom Hauptprodukt **170** unterschieden werden konnte. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigen die Protonen 4-H bei **170** (δ = 6.94 ppm) und 5-H bei **173** (δ = 8.84 ppm), die beide als Singulets erscheinen, jeweils eine für Isoxazole typische Verschiebung. Die deutliche Tieffeld-Verschiebung von 5-H bei **173** ist dabei auf die Nachbarschaft des elektronegativen Sauerstoffs zurückzuführen. Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren liefern ähnliche Ergebnisse. Hier erscheint C-4 beim Hauptprodukt **170** bei einer Verschiebung von δ = 102.8 ppm, wobei C-5 beim Nebenprodukt **173** bei δ = 156.1 ppm und damit im direkten Vergleich deutlich tieffeldverschoben erscheint. Außerdem kann bei **170** im HMBC-Experiment eine Kopplung von 4-H über drei Bindungen hinweg zum Kohlenstoffatom der Methylgruppe beobachtet werden, während bei **173** keine Kopplung von 5-H zum CH<sub>3</sub>-Kohlenstoff auftritt. Außerdem konnte bei **170** mittels einem NOE-Experiment durch Einstrahlen der Resonanzfrequenz des Protons in Position 4 eine Korrelation zu den Protonen der Methylgruppe beobachtet werden, wohingegen beim NOE-Experiment des Nebenproduktes **173** durch Einstrahlen der Resonanzfrequenz des Protons in Position 5 keine Korrelation zu den Methyl-Protonen auftritt.

Abb. 91: Differenzierung der Verbindungen **170** und **173**Abb. 92: Detail aus dem NOE-Experiment von **170**

Die reduktive Ringöffnung der Isoxazole [151] gelang durch katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle in einer ethanolischen Kaliumhydroxid-Lösung bei Raumtemperatur. Die resultierenden primären Enaminoketone **174**, **178** und **179** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten gewonnen werden und traten wie erwartet ausschließlich als (Z)-Isomere auf. Andere Methoden zur reduktiven Ringöffnung der Isoxazole, wie Eisenpulver in Eisessig oder konzentrierter Salzsäure [156] waren ähnlich zielführend, kamen aber aufgrund der umständlicheren Aufarbeitung und Aufreinigung nicht als Methode der Wahl in Frage.

Im Gegensatz zu den von Puzik beschriebenen tertiären (E)-Enaminoketonen **121** und **145** kam es bei den primären (Z)-Enaminoketonen **174**, **178** und **179** nicht zu einer spontanen Cyclisierung zu den 6-substituierten Canthin-4-onen **9**, **10** und **154**. Offensichtlich wird der nucleophile Angriff des N-9 des  $\beta$ -Carbolinrings an C-3 der Seitenkette durch die ungünstige (Z)-Konfiguration der Enaminone verhindert. Durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke kommt es zur Ausbildung eines 6-gliedrigen Ringes mit einem der beiden Protonen der primären Aminogruppe, wodurch die (Z)-Konfiguration stabilisiert wird. Diese Vermutung wird durch das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **174** unterstützt. Die beiden Protonen der primären Aminogruppe erscheinen bei deutlich unterschiedlichen chemischen Verschiebungen bei  $\delta = 10.24$  ppm und  $\delta = 5.31$  ppm. Der Grund für die Aufspaltung liegt in der Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff und einem der beiden Protonen der primären Aminogruppe und des daraus resultierenden 6-gliedrigen Ringes. Während das „Ring-Proton“ dem elektronenliefernden Einfluss des Carbonyl-

Sauerstoffes ausgesetzt ist und damit hochfeldverschoben auftritt ( $\delta = 5.31$  ppm), erscheint das andere Proton deutlich tieffeldverschoben ( $\delta = 10.24$  ppm).

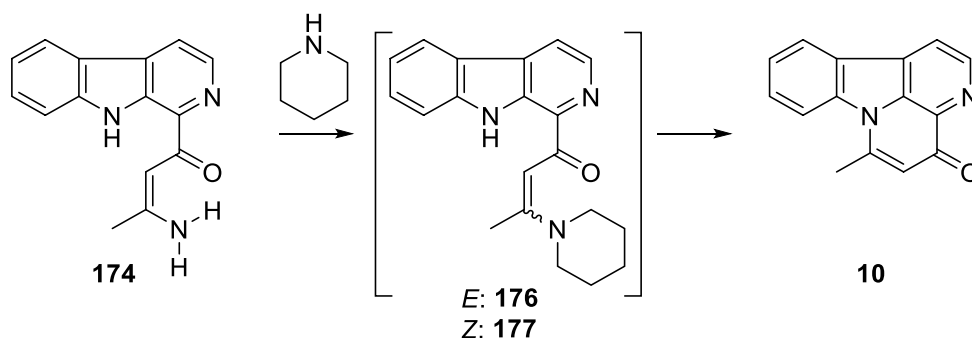


**Abb. 93:** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **174**

Um eine Cyclisierung der primären Enaminoketone zu den gewünschten 6-substituierten Canthin-4-onen **9**, **10** und **154** doch noch zu erreichen, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen und Reagenzien in Betracht gezogen. Die Reaktion von **174** mit katalytischen Mengen 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), das bereits für intramolekulare Cyclisierungen von einem Pyrrol-Stickstoff an ein Michael-System herangezogen wurde [157, 158], in Acetonitril und Erhitzen zum Rückfluss, blieb ergebnislos. Auch unter Verwendung stöchiometrischer Mengen DBU konnte keine Umsetzung beobachtet werden.

Eine Cyclisierung des primären Enaminoketons **174** zum Alkaloid Norisotuboflavin (**10**) gelang schließlich durch 40 stündiges Erhitzen zum Rückfluss in wasserfreiem Piperidin in nahezu quantitativer Ausbeute. Da die analoge Umsetzung in wasserfreiem *N*-Methylpiperidin zu keiner Umsetzung führte, ist klar erkennbar, dass Piperidin in der Cyclisierungsreaktion nicht nur als Base wirkt. Vielmehr kann davon ausgegangen werden, dass es durch Piperidin unter Eliminierung von Ammoniak zu einer Überführung des

(Z)-konfigurierten primären Enaminoketons **174** in ein intermediäres tertiäres Enaminoketon (**176** bzw. **177**) kommt. Da das resultierende tertiäre Enaminoketon keine Wasserstoffbrücke zum Carbonyl-Sauerstoff mehr ausbilden kann, kommt es zum Aufbrechen des 6-gliedrigen Ringes, der sich beim primären Enaminoketon **174**, stabilisiert durch die Wasserstoffbrücke zwischen einem der beiden Protonen der primären Aminogruppe und dem Carbonyl-Sauerstoff, ausbildet. Daraufhin kommt es zu einem intramolekularen Angriff des Indol-Stickstoffs oder eventuell des deprotonierten Indols an das tertiäre Enaminoketon **176** bzw. **177**. Die abschließende Abspaltung von Piperidin führt unter Rearomatisierung zum Alkaloid Norisotuboflavin (**10**). Piperidin greift also in einer Art Organokatalyse in die Cyclisierungsreaktion ein.



**Abb. 94:** Angenommener Mechanismus der Cyclisierung von **174** zu Norisotuboflavin (**10**) mit Piperidin

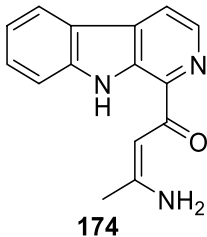
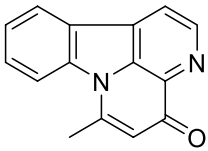
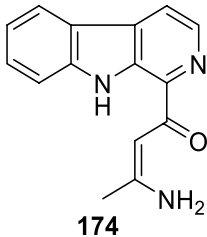
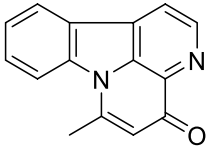
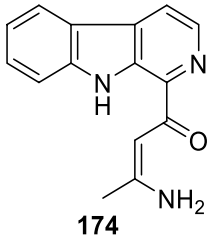
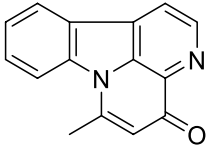
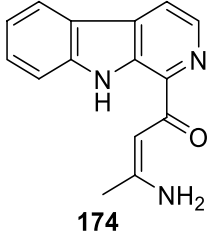
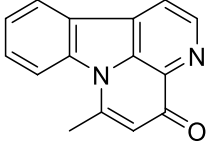
In analoger Weise wie unter Verwendung von Piperidin als Lösungsmittel sollte die Cyclisierung in siedendem DMF ablaufen. DMF setzt unter Hitzeeinwirkung Dimethylamin frei [159, 160] und sollte daher ebenfalls zur Bildung eines intermediären tertiären Enaminoketons führen, das daraufhin unter Eliminierung von Dimethylamin zu **10** cyclisieren sollte. Nach 20-stündigem Erhitzen von **174** zum Rückfluss in DMF (Siedepunkt = 153 °C) konnte Norisotuboflavin (**10**) ebenfalls in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert werden.

Allerdings konnte auch durch Erhitzen von **174** in wasserfreiem DMSO auf 170 °C eine sehr gute Ausbeute erzielt werden. Im Gegensatz zu Piperidin oder DMF kann es durch DMSO nicht zur Bildung eines intermediären tertiären Enaminoketons kommen. Offensichtlich kommt es jedoch durch die hohen Temperaturen (170 °C) zum Aufbrechen der intramolekularen Wasserstoffbrücke durch das polare, hochsiedende Lösungsmittel und daraufhin zur Cyclisierung zum Alkaloid **10** unter Eliminierung von Ammoniak.

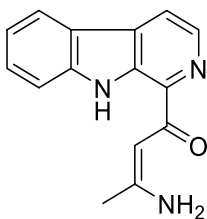
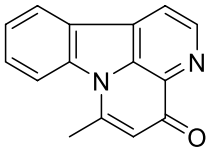
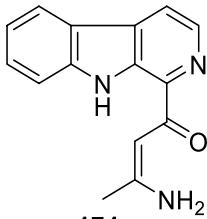
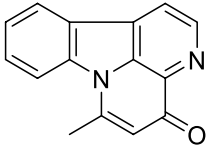
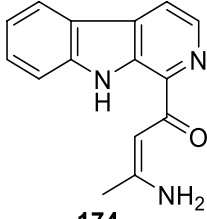
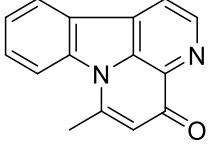
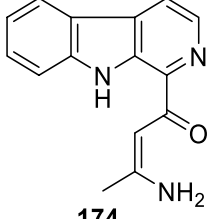
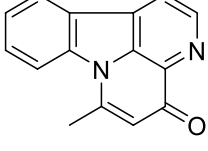
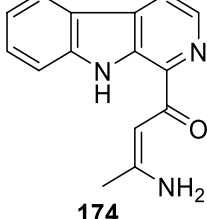
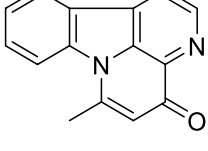
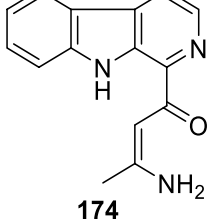
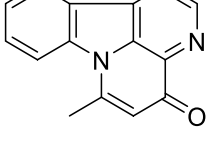
Der Zusatz katalytischer Mengen Kalium-*tert.*-butanolat verkürzte die Reaktionszeit im Lösungsmittel Piperidin um den Faktor 2 von 40 Stunden auf 20 Stunden. In DMF und in *N*-Methylpiperidin konnte bei Zugabe dieser Base kein Effekt beobachtet werden. Auch ein Zusatz katalytischer Mengen Piperidin konnte die Cyclisierung in DMF nicht weiter beschleunigen oder die Ausbeute steigern.

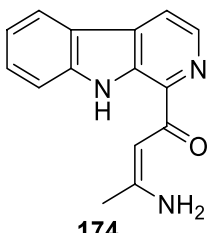
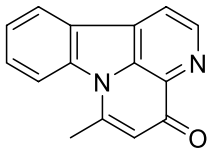
Aufgrund der einfachen Reaktionsführung und Aufarbeitung wurde die Methode in wasserfreiem DMF bevorzugt. Durch Erhitzen der Enaminoketone **174**, **178** und **179** in wasserfreiem DMF zum Rückfluss wurden die 6-substituierten Canthin-4-one **9**, **10** und **154** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten.

In Tab. 5 sind die verschiedenen Reaktionsbedingungen aufgelistet. Es wurde jeweils unter Stickstoff-Atmosphäre mit wasserfreien, entgasten Lösungsmitteln gearbeitet. Die negativ verlaufenen Versuche wurden nach 48 Stunden Erhitzen zum Rückfluss im entsprechenden Lösungsmittel abgebrochen.

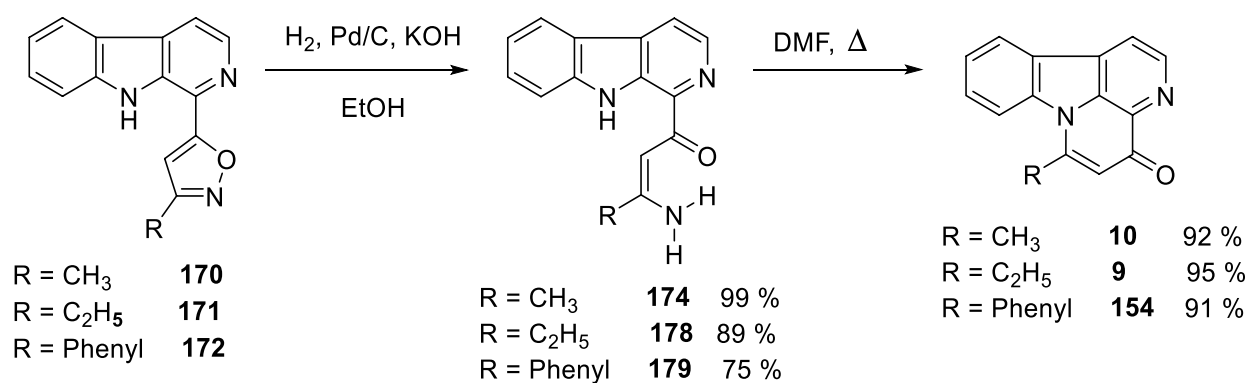
Enaminoketon	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
 <p><b>174</b></p>	Rückfluss 20 Std DMF		92 %	<b>10</b>
 <p><b>174</b></p>	Rückfluss 20 Std kat. KO <sup>t</sup> -Bu DMF		90 %	<b>10</b>
 <p><b>174</b></p>	Rückfluss 20 Std DMSO		92 %	<b>10</b>
 <p><b>174</b></p>	Rückfluss 40 Std Piperidin		90 %	<b>10</b>



Enaminoketon	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
 174	Rückfluss 20 Std kat. KOt-Bu Piperidin		91 %	10
 174	Rückfluss 20 Std kat. Piperidin DMF		90 %	10
 174	Rückfluss 48 Std Acetonitril		--	10
 174	Rückfluss 48 Std kat. DBU Acetonitril		--	10
 174	Rückfluss 48 Std stöch. DBU Acetonitril		--	10
 174	Rückfluss 48 Std <i>N</i> -Methylpiperidin		--	10

Enaminoketon	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
 174	Rückfluss 48 Std kat. KOt-Bu N-Methylpiperidin		--	10

**Tab. 5:** Versuche zur Cyclisierung des Enaminoketons **174** zu Norisotuboflavin (**10**)



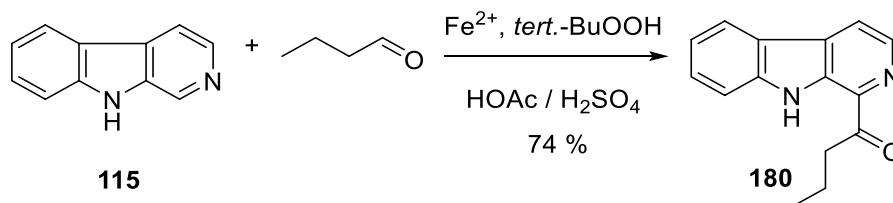
**Abb. 95:** Synthese 6-substituierter Canthin-4-one aus den Isoxazolen **170** - **172**

Diese Synthesestrategie (ausgehend von **22** über Isoxazol-5-yl- $\beta$ -carboline) ermöglicht einen neuen Zugang zu Canthin-4-onen und erstmals das Einführen variabler Reste an C-6 des Canthin-4-on-Grundgerüsts. Außerdem konnten die Alkaloide Isotuboflavin (**9**) und Norisotuboflavin (**10**) erstmals in sehr guten Ausbeuten dargestellt werden.

### 3.3.4 Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen

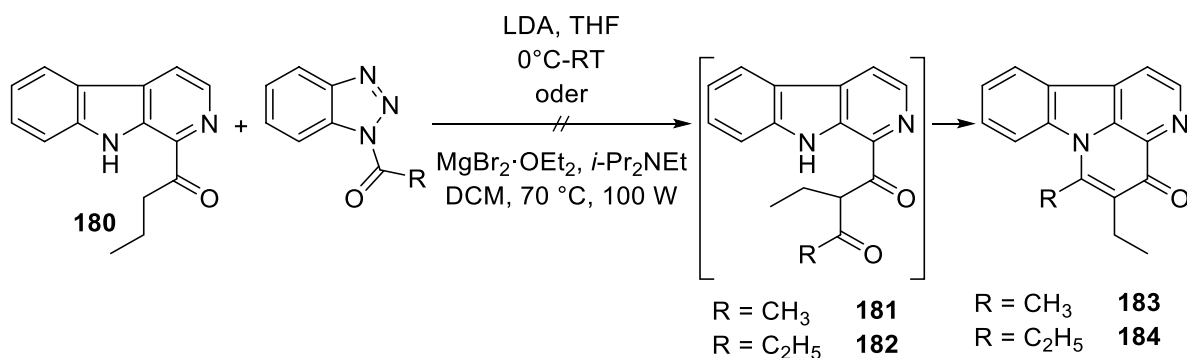
#### 3.3.4.1 Versuche zur Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen: Diketon-Route

Als weiteres Syntheseziel sollten Reste sowohl an Position 5 als auch an Position 6 des Canthin-4-ons eingeführt werden. Um dies zu ermöglichen, sollte von 1-Butanoyl- $\beta$ -carbolin (**180**) ausgegangen werden, das aus Norharman (**115**) in einer Minisci-Reaktion mit *n*-Butanal dargestellt werden kann [87].



**Abb. 96:** Darstellung von **180**

Anschließend sollte eine Cyclisierung zum 5,6-disubstituierten Canthin-4-on über intermediäre 1,3-Diketone durch Reaktion mit *N*-Acylbenzotriazolen analog der in Abschnitt 3.3.3.2 beschriebenen „Diketon-Route“ möglich sein. Leider konnten die gewünschten disubstituierten Canthin-4-one **183** und **184** durch Reaktion von **180** mit den entsprechenden *N*-Acylbenzotriazolen nach dem von Lim beschriebenen „soft enolization protocol“ nicht dargestellt werden. Auch die Umsetzung nach Deprotonierung mit LDA („hard enolization protocol“) und anschließendem Versetzen mit den entsprechenden *N*-Acylbenzotriazolen lieferte nicht die gewünschten Produkte.

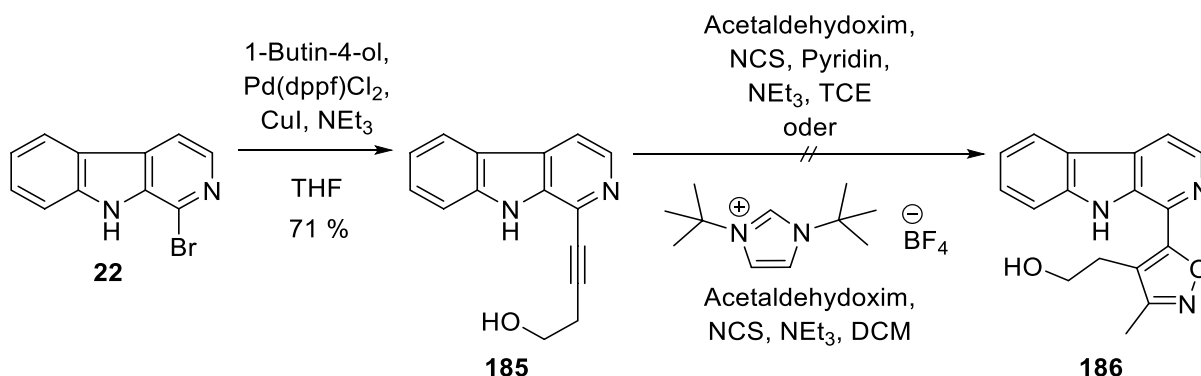


**Abb. 97:** Versuche zur Synthese der 5,6-disubstituierten Canthin-4-one **183** und **184**

Bereits beim Versuch Phenyl- und Cyclopropyl-Reste an der Position 6 des Canthin-4-on-Grundgerüsts einzuführen war aufgefallen, dass die Diketon-Route anfällig gegenüber sterisch anspruchsvollen Resten ist. Diese Vermutung konnte nun noch einmal bestätigt werden.

### 3.3.4.2 Versuche zur Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen: Isoxazol-Route

Als nächstes sollte untersucht werden, ob eine Darstellung von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen über die Isoxazol-Route möglich ist. Um dies zu ermöglichen, wurde zuerst das interne Alkin 4-(9H-Pyrido[3,4-b]indol-1-yl)but-3-in-1-ol (**185**) durch eine Sonogashira-Reaktion von **22** mit 1-Butin-4-ol dargestellt. Leider scheiterte der Versuch, das gewünschte Isoxazolyl- $\beta$ -carbolin **186** durch Reaktion des internen Alkins **185** mit Acetonitriloxid darzustellen. Auch eine Variante mit katalytischen Mengen eines *N*-heterocyclischen Carbens für die eine erfolgreiche Umsetzung eines 4-Aryl-3-buten-1-ols beschrieben ist [161], lieferte nicht das gewünschte Isoxazol **186**.



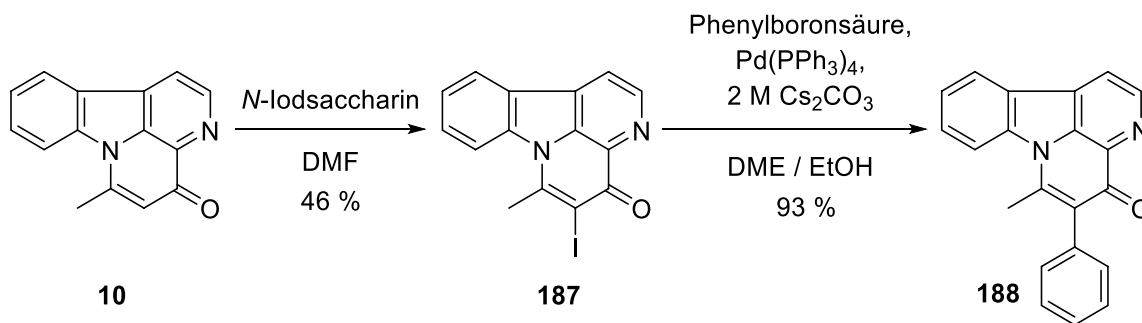
**Abb. 98:** Versuche zur Synthese von 2-(3-Methyl-5-(9H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)isoxazol-4-yl)ethan-1-ol (**186**)

Die Route über 3,4,5-trisubstituierte Isoxazole wurde daher nicht weiter verfolgt.

### 3.3.4.3 Synthese von 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen durch Funktionalisierung von 6-substituierten Canthin-4-onen an C-5

Ein weiterer Zugang zu 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen sollte ausgehend von Norisotuboflavin (**10**) erfolgen. Zuerst wurde **10** mit *N*-Iodsaccharin in DMF an C-5 iodiert. Dies gelang mit einer Ausbeute von 46 %. Anschließend wurde eine Suzuki-Kupplung des resultierenden 5-Iod-6-methylcanthin-4-ons (**187**) mit Phenylboronsäure durchgeführt, die das

gewünschte in den Positionen 5 und 6 disubstituierte Canthin-4-on **188** in nahezu quantitativer Ausbeute lieferte.



**Abb. 99:** Synthese von 6-Methyl-5-phenylcanthin-4-on (**188**)

### 3.4 Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one

#### 3.4.1 Bekannte Synthesen von anellierten Canthin-6-onen und Desazacanthin-6-onen

Benzocanthin-6-one vom Typ des 8*H*-Benzo[*c*]indolo[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-8-ons (**14**) stellten wegen ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten [96] ein weiteres Syntheseziel dar. Durch die Chinonimin-Partialstruktur besitzen Verbindungen vom Typ **14** außerdem strukturelle Ähnlichkeiten mit dem Alkaloid Sampangin. Aufgrund der Kinase-inhibitorischen Aktivitäten der von Gehring [97] parallel zu meinen Arbeiten synthetisierten Verbindungen **15** und **16** (vgl. Abschnitt 2.1.3) waren auch die Desaza-Analoga von Interesse. Bisher sind jedoch nur wenige Darstellungsmethoden bekannt um derartige Pentacyclen aufzubauen.

Soriano-Agatón et al. beschreiben den Aufbau des  $\beta$ -Carbolin-Grundgerüsts durch Kondensation von Tryptamin (**156**) mit Phthalsäureanhydrid (**189**) und anschließender Pictet-Spengler- oder Bischler-Napieralski-ähnlicher Cyclisierung. Der finale Ringschluss durch intramolekulare *N*-Acylierung am Pyrrol-Stickstoff des  $\beta$ -Carbolin-Grundkörpers und nachfolgende Dehydrierung lieferte Benzocanthin-6-one vom Typ **14** [162]. Leider konnten die gewünschten Verbindungen nur mit geringen Gesamtausbeuten dargestellt werden. Außerdem konnten so keine beliebigen Variationen an Ring E erreicht werden aufgrund der mangelnden kommerziellen Verfügbarkeit entsprechend substituierter Phthalsäure-Ausgangsverbindungen.

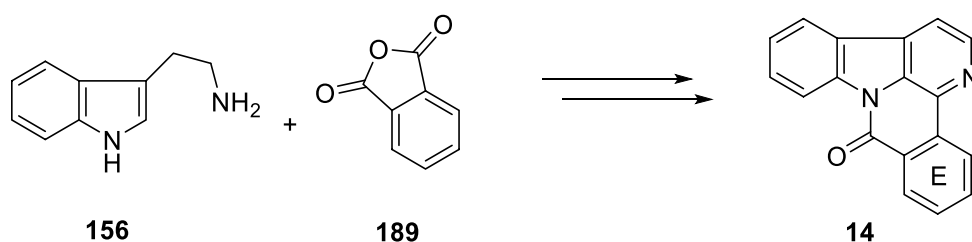
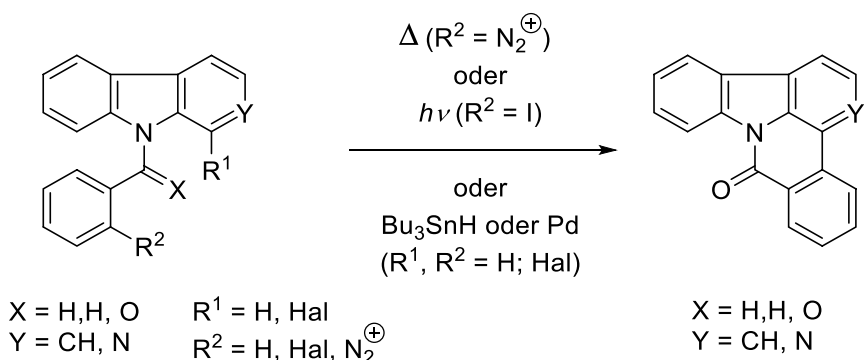


Abb. 100: Synthese von **14** nach Soriano-Agatón et al.

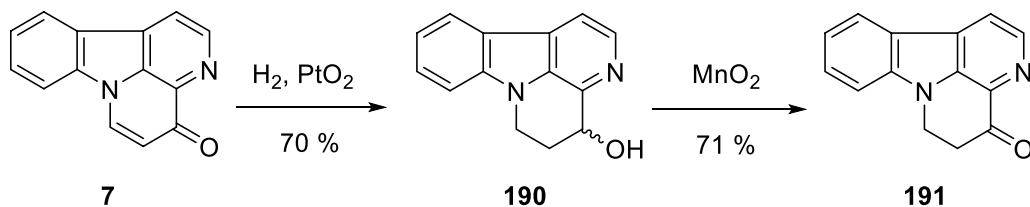
In einer alternativen Synthesestrategie konnten entsprechend substituierte *N*-Benzoyl- oder *N*-Benzyl- $\beta$ -carboline und Carbazole unter Knüpfung einer Biaryl-Bindung cyclisiert werden. Die Cyclisierung konnte dabei durch Thermolyse von Carbazolen, die mit diazotierten *N*-(2-Aminobenzoyl)-Resten substituiert waren, erreicht werden [163] oder photochemisch ausgehend von *N*-(2-Iodobenzoyl)carbazol [164]. Markgraf et al. veröffentlichten im Jahr 2005 ausführliche Untersuchungen von radikalisch induzierten Cyclisierungen von 1-Halogen- und *N*-Aroyl-substituierten Derivaten von  $\beta$ -Carbolinen und Carbazolen [165] zu Benzocanthin-6-onen und Benzodesazacanthin-6-onen. In ähnlicher Weise konnten *N*-(2-Brombenzyl)carbazole unter Palladium-Katalyse cyclisiert werden [165-167]. Bei

Cyclisierungen von *N*-(2-Halogenbenzoyl)- oder *N*-(2-Halogenbenzyl)-substituierten Ausgangsverbindungen traten jedoch eine Reihe von Nebenreaktionen auf, die zu diversen Produktgemischen führten, wie unsymmetrische tricyclische Verbindungen (substituierte  $\beta$ -Carboline und Carbazole) oder Mischungen von isomeren Pentacyclen aufgrund der Knüpfung einer Biaryl-Bindung an C-1 oder C-8 des tricyclischen Ringsystems. Außerdem wurden Dehalogenierungen der Ausgangsverbindungen beobachtet, was wiederum zur Bildung weiterer Nebenprodukte führte [165].



**Abb. 101:** Synthese von Benzocanthin-6-onen und Desazabenzocanthin-6-onen nach Markgraf

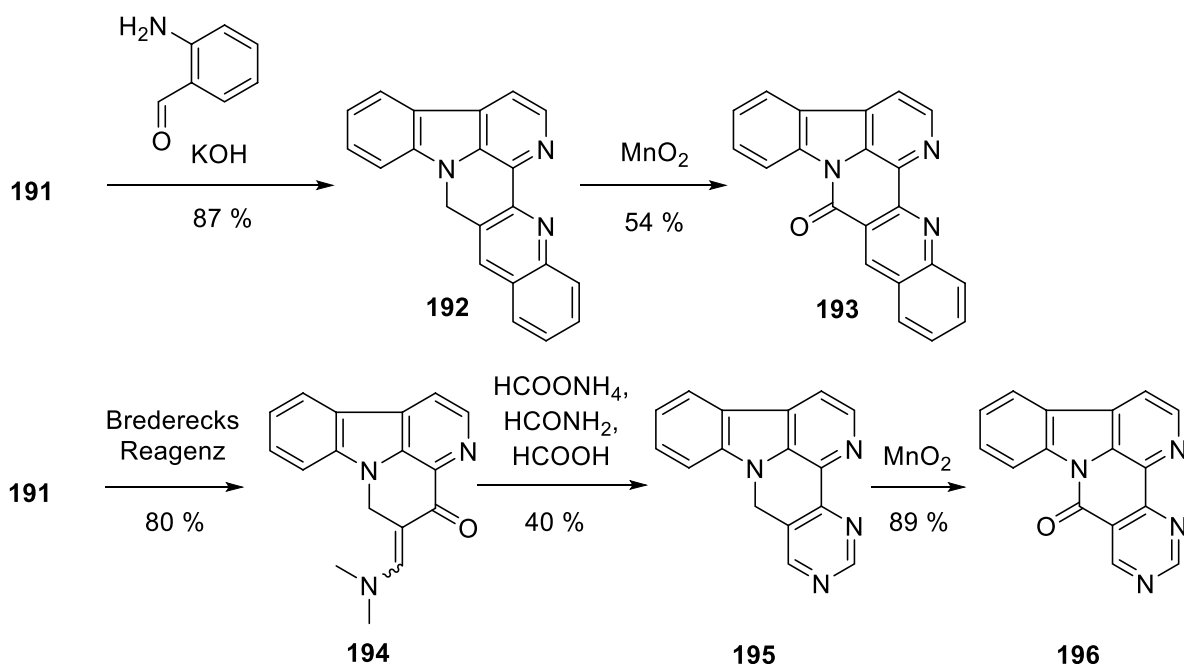
In unserem Arbeitskreis konnte Puzik ausgehend von Dihydrocanthin-4-on (**191**), das aus Canthin-4-on (**7**) durch Hydrierung mit Adams-Katalysator ( $PtO_2$ ) zum Dihydrocanthin-4-ol (**190**) und anschließende Oxidation mit Braunstein zugänglich ist, Chinolin- und Pyrimidin-anellierte Canthin-6-one darstellen [168].



**Abb. 102:** Synthese von Dihydrocanthin-4-on (**191**)

Durch Erhitzen von **191** mit 2-Aminobenzaldehyd in ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung konnte in einer Friedländer-Synthese der Chinolin-Ring anelliert werden (**192**), nachfolgende Oxidation der  $CH_2$ -Gruppe mit Braunstein lieferte das Chinolin-anellierte Canthin-6-on **193** [168].

Um einen Pyrimidin-Ring zu anellieren wurde **191** zuerst mit Brederecks Reagenz umgesetzt und das resultierende Enaminoketon **194** mit Ameisensäure, Formamid und einem Überschuss Ammoniumformiat erhitzt [168]. Die resultierende Verbindung **195** konnte wiederum mit Braunstein zum gewünschten Pyrimidin-anellierten Canthin-6-on **196** oxidiert werden.



**Abb. 103:** Synthese der Heteroaryl-anellierten Canthin-6-one **193** und **196** nach Puzik

Markgraf et al. [165] berichten außerdem von einem nicht geglückten Versuch Benzocanthin-6-one vom Typ **14** ausgehend von 1-Chlor- $\beta$ -carbolin (**116**) und 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure in einer Suzuki-Kupplung mit nachfolgendem Ringschluss hin zum Pyrrol-Stickstoff des  $\beta$ -Carbolin-Grundgerüsts darzustellen. Allerdings hatte Hildebrand in unserem Arbeitskreis schon erfolgreich ausgehend von 1-Chlor- $\beta$ -carbolin (**116**) [138, 144] und 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) [103] verschiedene Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen durchgeführt und Gehring [97] und Ströcke [169] ausgehend von 1-Bromcarbazol (**24**).

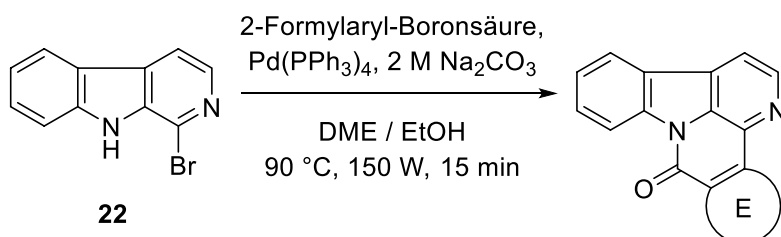
Das Syntheseziel war es, anellierte aromatische und heteroaromatische Ringsysteme als Ring E einzuführen. Außerdem sollte ermöglicht werden, dass an Ring E variable Substituenten eingeführt werden können. Daher wurde ausgehend von 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) und 1-Bromcarbazol (**24**) der missglückte Versuch von Markgraf et al. [165] neu untersucht.

### 3.4.2 Synthese anellierter Canthin-6-one

In Anlehnung an die Darstellung des Pyrrolophenanthridinon-Alkaloids Hippadin durch Tønder [170] und Snieckus [171] wurde eine Eintopfstrategie ausgearbeitet, die die gewünschten Pentacyclen in einer Mikrowellen-gestützten Methode liefern sollte.

Ausgehend von 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) wurden Suzuki-Kupplungen mit den entsprechenden Formylaryl-Boronsäuren durchgeführt.



**Abb. 104:** Allgemeine Reaktionsbedingungen der Synthese anellierter Canthin-6-one

Boronsäure	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
	90 °C 150 W 15 min DME / EtOH		98 %	<b>14</b>
	90 °C 150 W 15 min DME / EtOH		49 %	<b>197</b>
	90 °C 150 W 15 min DME / EtOH		13 %	<b>198</b>

**Tab. 6:** Synthese anellierter Canthin-6-one

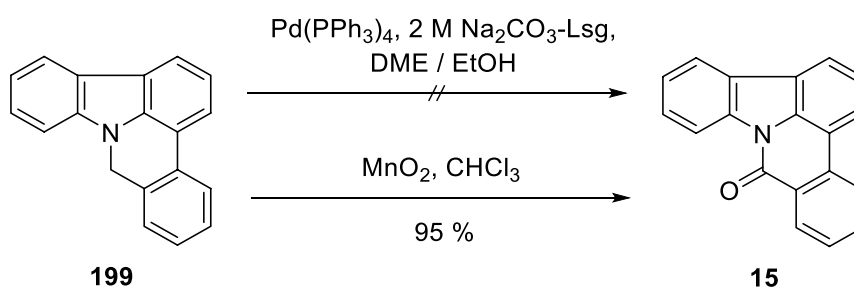
Die geglückte Synthese der Verbindungen **14**, **197** und **198** zeigt eindeutig, dass ausgehend von 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) mit den entsprechenden 2-Formylaryl-Boronsäuren eine Synthese von anellierten Canthin-6-onen möglich ist. Überraschenderweise kam es jedoch nicht zu einer Disproportionierung der intermediären Halbaminale, wie bei den von Gehring [97] synthetisierten Desazacanthin-6-onen (vgl. Abschnitt 2.2.3). Stattdessen wurden ausschließlich die Lactam-Produkte erhalten, im Falle des Benzocanthin-6-ons **14** sogar in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Oxidation zum Lactam-Produkt fand hierbei höchst wahrscheinlich während der Aufarbeitung durch Luftsauerstoff statt, könnte jedoch auch unter den Reaktionsbedingungen erfolgt sein. Diese Beobachtungen sind im Einklang mit der von Singha et al. [172] beschriebenen Palladium-katalysierten oxidativen Lactonisierung [173] von

intermediären Halbacetalen, die durch Suzuki-Kupplungen unter Stickstoff-Atmosphäre hergestellt wurden.

### 3.4.3 Untersuchungen zum Oxidationsverhalten von 8*H*-Indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin (**200**)

Da bei der Synthese der anellierten Canthin-6-one **14**, **197** und **198** die intermediären Halbaminale nicht zur Disproportionierung neigten, sondern nur die Lactam-Produkte isoliert wurden, sollte das Oxidationsverhalten des von Gehring beschriebenen Methylen-Produkts 8*H*-Indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin (**199**) genauer untersucht werden.

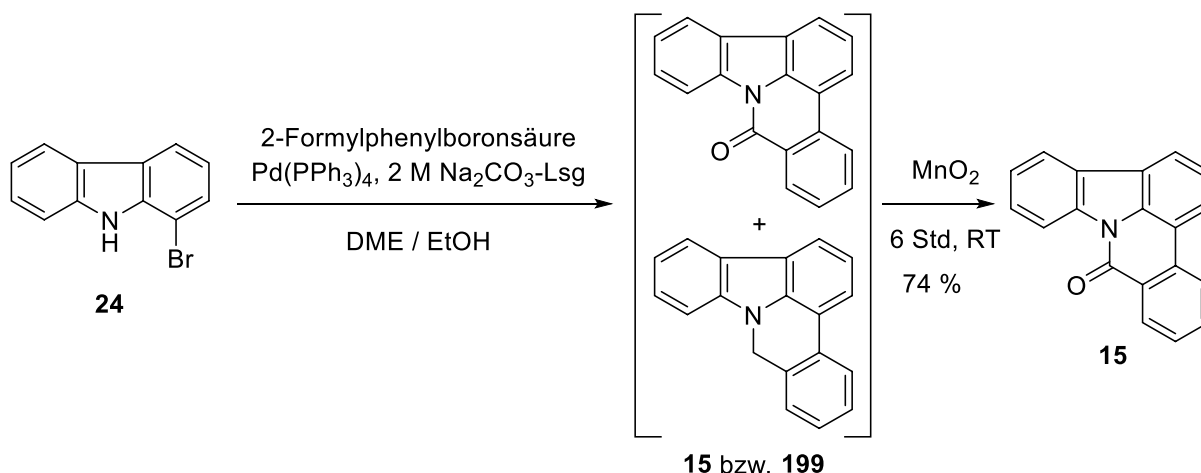
Zunächst sollte eine mögliche Oxidation unter den Reaktionsbedingungen der Mikrowellen-gestützten Suzuki-Kupplung untersucht werden. Hierzu wurde **199** in einem Gemisch von DME und Ethanol (3:2) mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> versetzt und nach Zugabe einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung bei einer Temperatur von 90 °C und einer Leistung von 150 Watt unter Stickstoffatmosphäre 15 Minuten erhitzt. Da unter den „Mikrowellen-Bedingungen“ keine Oxidation beobachtet wurde (DC-Kontrolle), wurde der Ansatz anschließend weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Als Resultat dieses Experiments konnte ausgeschlossen werden, dass das Benzodesazacanthin-6-on **15** durch Oxidation von **199** unter den Reaktionsbedingungen der Suzuki-Kupplung entsteht. Die Oxidation von **199** zum Benzodesazacanthin-6-on **15** gelang allerdings, wie erwartet, annähernd quantitativ unter milden Bedingungen durch Versetzen mit einem Überschuss Braunstein (MnO<sub>2</sub>) [167, 168] bei Raumtemperatur.



**Abb. 105:** Oxidation von **199**

Im Anschluss sollte überprüft werden, ob durch eine Eintopfstrategie eine direkte Darstellung von **15** ausgehend von 1-Bromcarbazol (**24**), das sich leicht nach Fischer-Borsche durch Reaktion von 2-Bromphenylhydrazin mit Cyclohexanon und anschließender Dehydrierung mit Chloranil darstellen lässt [174, 175], möglich ist. Nach Umsetzung von **24** mit 2-Formylphenylboronsäure unter den oben beschriebenen Mikrowellen-gestützten Reaktionsbedingungen wurde das Reaktionsgefäß geöffnet, der Ansatz mit einem Überschuss Braunstein versetzt und weitere 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle).

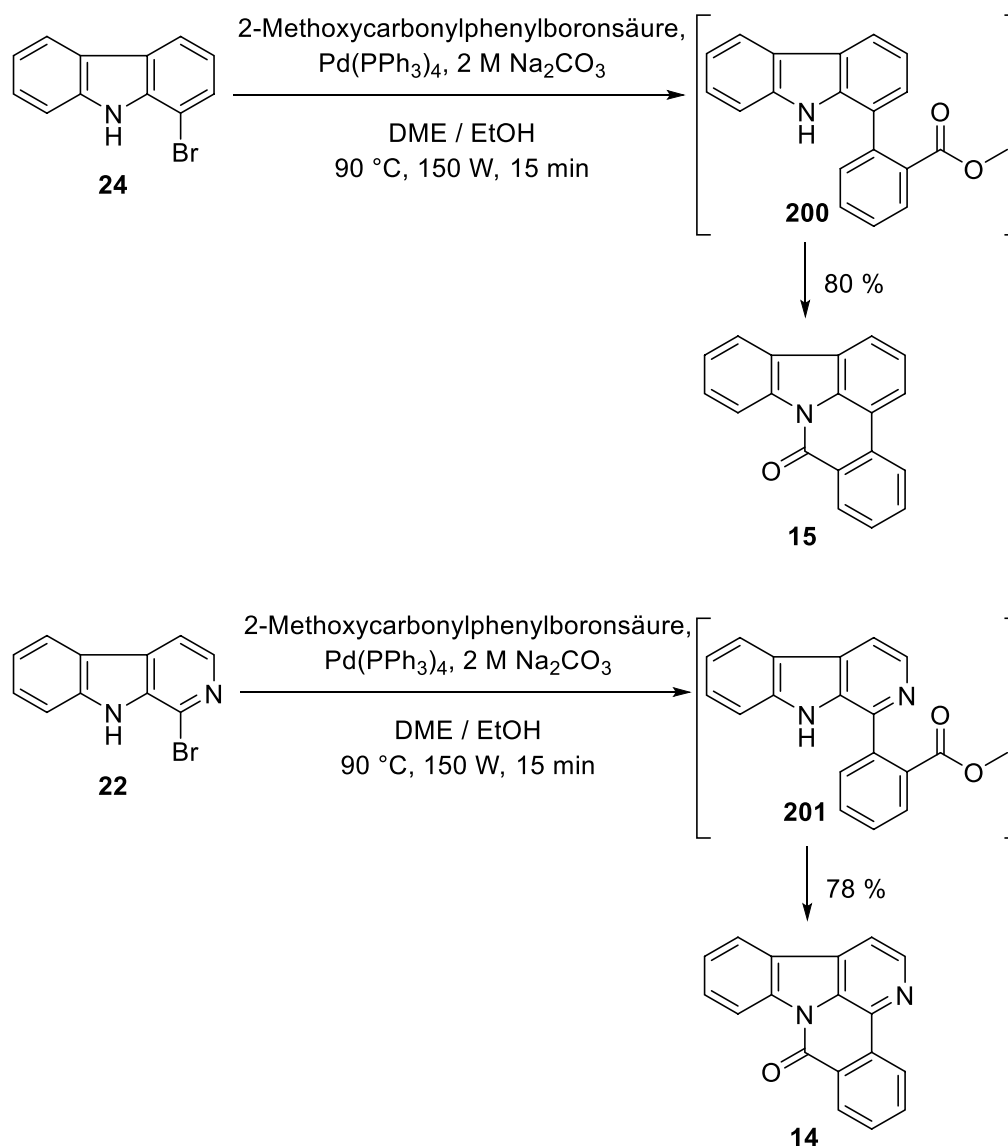
Nach der Aufarbeitung und Aufreinigung konnte die Zielverbindung **15** in 74 % Ausbeute isoliert werden.



**Abb. 106:** Synthese von Benzodesazacanthin-6-on (**15**)

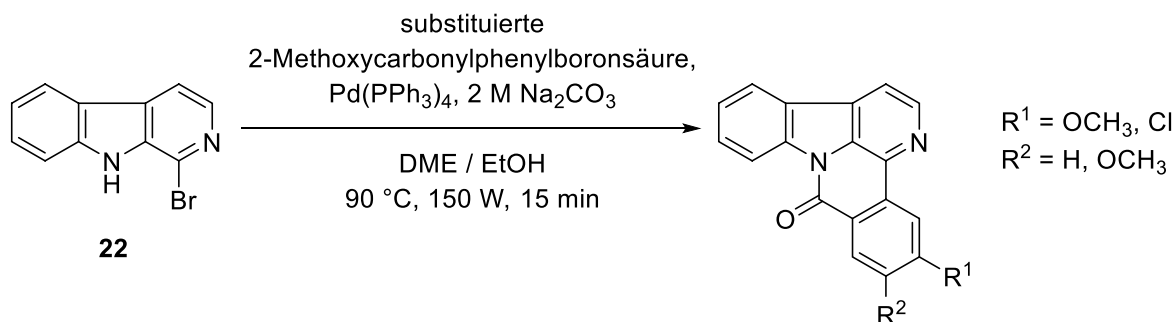
### 3.4.4 Synthese von anellierten Canthin-6-onen und Desazacanthin-6-onen mit Substituenten an Ring E

Um weitere Hinweise auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erhalten, sollten am Ring E verschiedene Substituenten eingeführt werden. Da die Anzahl kommerziell erhältlicher 2-Formylaryl-Boronsäuren jedoch begrenzt ist, sollte die im Abschnitt 3.4.2 beschriebene Mikrowellen-gestützte Methode auf substituierte 2-Alkoxycarbonylphenylboronsäuren erweitert werden. Außerdem sollte durch die Kupplung von **22** bzw. **24** mit 2-Alkoxycarbonylphenylboronsäuren die Nachoxidation mit Braunstein nicht mehr nötig sein, da der Carbonyl-Kohlenstoff im Ester bereits die Oxidationsstufe besitzt wie im gewünschten Lactam-Produkt. Es sollte daher möglich sein, durch eine Eintopfstrategie bestehend aus Suzuki-Kupplung gefolgt von einem intramolekularen nucleophilen Angriff des Indol-Stickstoffs an den Ester ausschließlich Lactam-Produkte zu erhalten. Um zu überprüfen, ob die in Abschnitt 3.4.2 beschriebene Methode für Carbazole und  $\beta$ -Carboline angewendet werden kann, wurden **22** und **24** mit 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure umgesetzt. In beiden Fällen wurden ausschließlich die gewünschten Lactam-Produkte **14** und **15** in guten Ausbeuten erhalten. Die Intermediate 1-(2-Methoxycarbonylphenyl)carbazol (**200**) und 1-(2-Methoxycarbonylphenyl)- $\beta$ -carbolin (**201**) wurden nicht gefunden (DC- und GC-MS-Kontrolle).



**Abb. 107:** Synthese von **14** und **15** mit 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure

Um an Ring E variable Reste einzuführen, wurde **22** und **24** beispielhaft mit 5-Chlor-2-methoxycarbonylphenylboronsäure und 4,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonylphenylboronsäure analog der Synthese von **14** und **15** mit 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure umgesetzt.



**Abb. 108:** Synthese an Ring E substituierter Benzodesazacanthin-6-one und Benzocanthin-6-one

Edukt	Boronsäure	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
24		90 °C 150 W 15 min DME / EtOH		61 %	202
24		90 °C 150 W 15 min DME / EtOH		92 %	203
22		90 °C 150 W 15 min DME / EtOH		56 %	204
22		90 °C 150 W 15 min DME / EtOH		84 %	205

**Tab. 7:** Synthese der substituierten Benzodesazacanthin-6-one **202** und **203** und Benzocanthin-6-one **204** und **205**

Die gewünschten Lactam-Produkte **202** - **205** konnten dabei in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden. Die Bildung der entsprechenden intermediären 1-(2-Methoxycarbonylphenyl)carbazole und - $\beta$ -Carboline wurde erneut nicht beobachtet (DC und GC-MS-Kontrolle).

Es ist somit gelungen, durch Umsetzung von **22** mit 2-Formylaryl-Boronsäuren eine allgemeine Methode zur Darstellung von heterocyclisch-anellierten Analoga als Ring E des Canthin-6-ons (**13**) zu entwickeln. Außerdem konnten ausgehend von **22** und **24** durch Reaktion mit entsprechend substituierten 2-Alkoxycarbonylphenylboronsäuren Pentacyclen vom Typ **14**

und **15** mit variablen Resten an Ring E in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden. Im Gegensatz zu bereits bekannten Möglichkeiten zur Darstellung pentacyclischer Ringsysteme vom Typ **14** und **15** kommt es außerdem nach der oben beschriebenen Methode nicht zur Bildung diverser, unerwünschter und bei der Aufreinigung der Substanzen schwer abtrennbarer Nebenprodukte.

## 4. Biologische Testung

Die in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden in unterschiedlichen Testverfahren auf ihre biologische Aktivität untersucht. Hierbei wurde die Testung auf antibakterielle bzw. antimykotische Aktivität in unserem Arbeitskreis von Frau Martina Stadler in einem Agar-Diffusions-Tests an Modellkeimen durchgeführt, auf zytotoxische Aktivität wurde in einem MTT-Assay geprüft. Die Testung auf Kinase-inhibitorische Aktivität wurde im Rahmen einer Kooperation von Dr. L. Meijer, ManRos Therapeutics, Perharidy Research Center, Roscoff, Frankreich, durchgeführt.

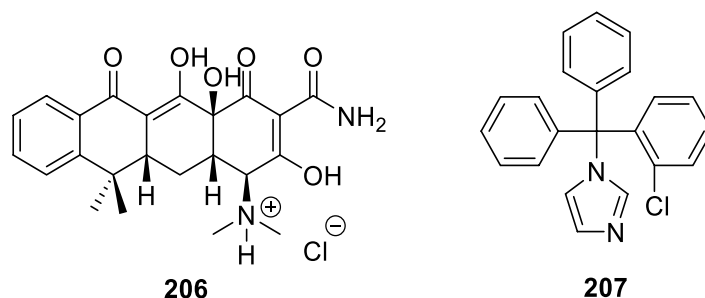
### 4.1 Agar-Diffusions-Test

Beim Agar-Diffusions-Test handelt es sich um ein Standardverfahren zur Untersuchung der antimikrobiellen Aktivität. Verbindungen mit antimikrobiellen Eigenschaften hemmen das Wachstum von verschiedenen Modellkeimen auf Agar-haltigen Nährböden. Hierbei wird der Durchmesser des resultierenden Hemmhofs bestimmt, der sich um ein mit der zu untersuchenden Substanz beladenes Testplättchen ausbildet. Aus den erhaltenen Daten (Hemmhofdurchmessern) können jedoch nur begrenzt quantitative Rückschlüsse auf den antimikrobiellen Effekt gezogen werden. Somit dient der Agar-Diffusions-Test nur dem grundsätzlichen Erkennen einer inhibitorischen Aktivität einer Substanz gegenüber bestimmten Bakterien und / oder Pilzen.

Für das Testverfahren wurden folgende Mikroorganismen als Modellkeime herangezogen:

<i>Escherichia coli</i>	DSMZ-Nr. 426	gramnegatives Bakterium
<i>Pseudomonas marginalis</i>	DSMZ-Nr. 7527	gramnegatives Bakterium
<i>Staphylococcus equorum</i>	DSMZ-Nr. 20675	grampositives Bakterium
<i>Streptococcus entericus</i>	DSMZ-Nr. 14446	grampositives Bakterium
<i>Yarrowia lipolytica</i>	DSMZ-Nr. 1345	Hefe
<i>Candida glabrata</i>	DSMZ-Nr. 11226	Hefe
<i>Aspergillus niger</i>	DSMZ-Nr. 1988	Schimmelpilz
<i>Hyphopichia burtonii</i>	DSMZ-Nr. 70663	Dermatophyt

Als Referenzsubstanzen dienen das Antibiotikum Tetracyclin-Hydrochlorid (**206**) und das Antimykotikum Clotrimazol (**207**).



**Abb. 109:** Tetracyclin-Hydrochlorid (**206**) und Clotrimazol (**207**)

#### 4.1.1 Testergebnisse

Die ermittelten Hemmhofdurchmesser sind in Tab. 8 aufgelistet. Die Angabe erfolgt in Millimeter (mm). Zusätzlich wurde zwischen einer eingeschränkten Wachstumshemmung (WH) und einer totalen Hemmung (TH) unterschieden. Falls keine antimikrobielle Aktivität ermittelt werden konnte, wird dies durch Striche (--) gekennzeichnet. Alle in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurden mit dem Agar-Diffusions-Test auf antimikrobielle Aktivitäten gegenüber den o.g. Modellkeimen getestet. Allerdings wurden in Tab. 8 nur die Substanzen aufgelistet, die eine Aktivität aufweisen. Die Substanzen **14**, **133** und **135 - 137** mussten aufgrund schlechter Löslichkeit im verwendeten Lösungsmittel DMSO in Form von Suspensionen aufgetragen werden und sind in Tab. 8 mit einem Stern ( \* ) gekennzeichnet, insofern eine mikrobielle Aktivität beobachtet wurde. Norisotuboflavin (**10**) wurde nicht getestet, da **10** bereits von Puzik [88] auf antimikrobielle Aktivität getestet wurde.

Verbindung	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
<i>Referenzsubstanzen</i>								
<b>Tetra-cyclin</b>	32 mm TH	29 mm TH	35 mm TH	29 mm TH				
<b>Clotrim-azol</b>					25 mm TH	24 mm TH	17 mm TH	27 mm TH
<i>Anellierte Carbazole (und entsprechende Synthesestufen)</i>								
<b>95</b>	--	--	12 mm TH	12 mm TH	20 mm TH	20 mm TH	--	20 mm TH
<b>112</b>	--	--	20 mm WH	--	10 mm TH	15 mm TH	--	--



Verbindung	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
<i>Referenzsubstanzen</i>								
<b>Tetra-cyclin</b>	32 mm TH	29 mm TH	35 mm TH	29 mm TH				
<b>Clotrim-azol</b>					25 mm TH	24 mm TH	17 mm TH	27 mm TH
<i>Canthin-4-one (und entsprechende Synthesevorstufen)</i>								
<b>9</b>	--	--	18 mm TH	16 mm TH	--	--	--	--
<b>23</b>	--	--	--	--	18 mm TH	10 mm WH	--	12 mm WH
<b>122</b>	--	--	--	8 mm TH	--	12 mm TH	--	--
<b>127</b>	--	--	--	10 mm TH	--	--	--	--
<b>128</b>	--	--	--	22 mm TH	--	--	--	--
<b>129</b>	--	--	--	27 mm TH	--	--	--	--
<b>130</b>	--	--	--	13 mm WH	--	--	--	--
<b>131</b>	--	--	--	15 mm WH	--	--	--	--
<b>132</b>	--	--	--	10 mm WH	--	--	--	--
<b>133*</b>	--	--	--	10 mm WH	--	--	--	--
<b>136*</b>	--	--	--	10 mm WH	--	--	--	--
<b>137*</b>	--	--	--	15 mm WH	--	--	--	--
<b>174</b>	--	--	--	8 TH mm	10 mm WH	10 mm WH	--	10 mm WH
<b>178</b>	--	8 mm TH	--	--	8 mm WH	8 mm WH	--	--
<b>187</b>	--	--	--	15 mm TH	--	--	--	--

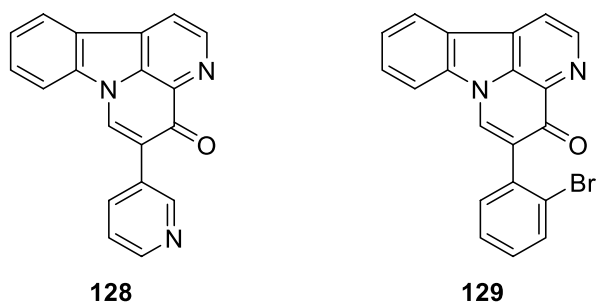
**Tab. 8:** Testergebnisse des Agar-Diffusions-Tests der antimikrobiell aktiven Substanzen

#### 4.1.2 Diskussion der Testergebnisse

Die Mehrzahl der getesteten Verbindungen verfügt über keine antimikrobielle Aktivität gegenüber den verwendeten Testkeimen. Die wirksamen Verbindungen (s. Tab. 8) lassen sich jedoch relativ eindeutig den entsprechenden Strukturklassen zuordnen.

Unter den Benzo[a]carbazolen (siehe Abschnitt 3.2) konnte lediglich bei der Carbonsäure **112** und dem Amin **95** eine moderate inhibitorische Aktivität gegenüber grampositiven Bakterien, Hefen und dem Dermatophyt *Hyphopichia burtonii* beobachtet werden.

In der Strukturklasse der Canthin-4-one (siehe Abschnitt 3.3) und den entsprechenden Synthesestufen gibt es mit Abstand die meisten antimikrobiell aktiven Verbindungen. Des Weiteren lassen sich von den aktiven Substanzen aufgrund des Substitutionsmusters Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableiten. Bei den 5-Alkynyl-substituierten Canthin-4-onen **138** und **140** konnte trotz der strukturellen Analogie zu der stark antimikrobiell aktiven Verbindung **12** von Puzik (mit einem Prop-1-in-3-ol-Rest an C-5) kein antimikrobieller Effekt beobachtet werden. Ebenfalls keine Aktivität zeigte das 1-Alkynyl-substituierte  $\beta$ -Carbolin **185**, wobei das 1-Ethynyl-substituierte  $\beta$ -Carbolin **23** ein antimykotisches Potential besitzt. Bei den primären Enaminoketonen konnte nur bei **174** und **178** ein moderater antimikrobieller Effekt beobachtet werden. Größere Reste wie ein Phenyl-Rest bei **179** scheinen sich negativ auszuwirken. Unter den 6-substituierten Canthin-4-onen zeigte nur Isotuboflavin (**9**) einen moderaten antimikrobiellen Effekt gegenüber den grampositiven Testkeimen. Auch hier scheinen größere Reste, wie der Phenyl-Rest bei **154** nachteilhaft zu sein. Auch die Canthin-4-one mit einer Disubstitution in den Positionen 5 und 6 konnten nicht überzeugen. Während 6-Methyl-5-phenylcanthin-4-on (**188**) keinen antimikrobiellen Effekt zeigte, konnte bei 5-Iod-6-methylcanthin-4-on (**187**) eine Hemmung gegenüber *Streptococcus entericus* beobachtet werden. Auffällig ist jedoch, dass nahezu alle 5-Aryl- und 5-Heteroaryl-substituierten Canthin-4-one einen antibakteriellen Effekt mit hoher Selektivität für *Streptococcus entericus* zeigen. Dabei ist Verbindung **129** die aktivste der getesteten Verbindungen mit einem Hemmhofdurchmesser von 27 mm (TH). Damit zeigt **129** eine ähnliche Aktivität wie die Referenzsubstanz Tetracyclin-Hydrochlorid (**206**). Außerdem zeigt das Pyridin-substituierte Canthin-4-on **128** eine signifikante antimikrobielle Aktivität gegenüber *Streptococcus entericus* mit einem Hemmhofdurchmesser von 22 mm (TH).



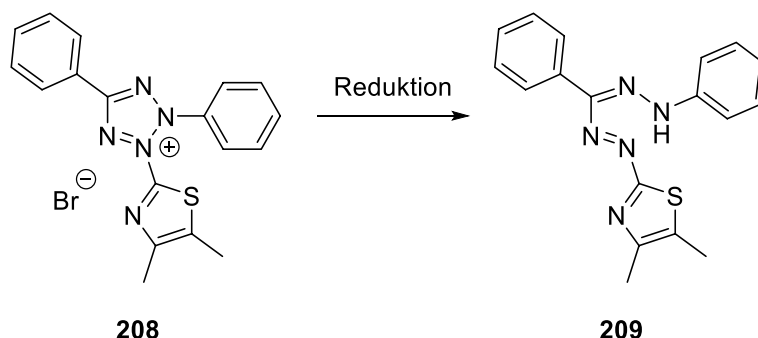
**Abb. 110:** 5-(Pyridin-3-yl)-canthin-4-on (**128**) und 5-(2-Bromphenyl)-canthin-4-on (**129**)

Die anellierten Canthin-6-one bzw. Desazacanthin-6-one (siehe Abschnitt 3.4) und deren Analoga zeigten ausnahmslos keine antimikrobielle Aktivität. Dabei blieb der erhoffte antimikrobielle Effekt aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit (Chinonimin-Partialstruktur) zum Alkaloid Sampangin (siehe Abschnitt 1.1) leider gänzlich aus.

Da keine der getesteten Verbindungen über eine stärkere antibiotische oder antimykotische Aktivität gegenüber den verwendeten Referenzsubstanzen verfügte als die Referenzsubstanzen, wurde im Rahmen dieser Arbeit auf weiterführende Untersuchungen bzgl. antimikrobieller Wirkmechanismen verzichtet.

## 4.2 MTT-Assay

Der MTT-Assay nach Mosmann [176] ist ein Standardverfahren zur Bestimmung der zytotoxischen Aktivität und wurde für alle in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen durchgeführt. Der Test beruht auf der Umsetzung eines Farbreagens durch lebende Zellen in Gegenwart einer zu untersuchenden Substanz. Dabei kommt es zur Reduktion des blassgelben, wasserlöslichen Tetrazoliumsalzes 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2*H*-tetrazoliumbromid (MTT, **208**) zu einem tiefblauen, schwerlöslichen Formazan-Farbstoff (**209**).



**Abb. 111:** Farbreaktion des MTT-Assays

Diese Reduktion durch die Enzyme des Endoplasmatischen Retikulums verläuft nur in lebenden, metabolisch aktiven Zellen und in Anwesenheit der Reduktionsäquivalente NADH, bzw. NADPH. Demzufolge kann aufgrund der Umsetzung von **208** (gelb, löslich) zu **209** (blau, schwerlöslich) in Gegenwart der zu untersuchenden Probe auf die Viabilität der Zellen geschlossen werden. Der zytotoxische Effekt kann schließlich durch photometrische Quantifizierung des in den Zellen gebildeten Formazan-Farbstoffs bestimmt werden. Als Hinweise auf eine signifikante Zytotoxizität gelten  $IC_{50}$ -Werte in der Größenordnung des Zytostatikums Cisplatin, dessen  $IC_{50}$ -Wert bei 5  $\mu\text{m}$  liegt. Die Testung wurde an humanen Leukämiezellen der Zelllinie HL-60 durchgeführt, als Positivkontrolle wurde das nichtionische Detergenz Triton® X-100 verwendet. Die in Tab. 9 dargestellten Ergebnisse sind ein Maß für die zytotoxische Aktivität der entsprechenden Verbindungen. Für genauere Aussagen, im speziellen zu zugrunde liegenden Wirkmechanismen oder die Art des Zelltodes, müssten allerdings weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

### 4.2.1 Testergebnisse

Tab. 9 ist in drei Teile unterteilt und gibt die  $IC_{50}$ -Werte der getesteten Verbindungen in Mikromol pro Liter [ $\mu M$ ] an. Die Substanzen **202** und **204** mussten aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit im verwendeten Lösungsmittel DMSO in Form von Suspensionen aufgetragen werden und sind mit einem Stern ( \* ) gekennzeichnet. Norisotuboflavin (**10**) wurde nicht getestet (n.g.), der Wert für Verbindung **15** stammt aus der Dissertation von Gehring [97].

a) Anellierte Carbazole (und entsprechende Synthesestufen):

Verbindung	$IC_{50}$ [ $\mu M$ ]
<b>53</b>	> 50
<b>64</b>	> 50
<b>65</b>	49.1
<b>66</b>	20.6
<b>69</b>	> 50
<b>70</b>	> 50
<b>71</b>	27.4
<b>74</b>	> 50
<b>76</b>	> 50
<b>77</b>	> 50
<b>78</b>	> 50
<b>79</b>	> 50
<b>80</b>	> 50
<b>81</b>	> 50
<b>82</b>	> 50

Verbindung	$IC_{50}$ [ $\mu M$ ]
<b>83</b>	> 50
<b>84</b>	> 50
<b>85</b>	38.1
<b>86</b>	> 50
<b>87</b>	> 50
<b>95</b>	<b>8.6</b>
<b>100</b>	> 50
<b>101</b>	> 50
<b>105</b>	39.2
<b>106</b>	31.8
<b>107</b>	> 50
<b>108</b>	> 50
<b>109</b>	39.8
<b>110</b>	> 50
<b>112</b>	> 50

b) Canthin-4-one (und entsprechende Synthesestufen):

Verbindung	IC <sub>50</sub> [µm]
<b>9</b>	> 50
<b>10</b>	n.g.
<b>23</b>	<b>5.1</b>
<b>122</b>	36.0
<b>123</b>	> 50
<b>124</b>	16.8
<b>125</b>	15.0
<b>126</b>	> 50
<b>127</b>	38.4
<b>128</b>	> 50
<b>129</b>	23.7
<b>130</b>	<b>9.5</b>
<b>131</b>	10.7
<b>132</b>	> 50
<b>133</b>	35.9
<b>134</b>	> 50
<b>135</b>	> 50

Verbindung	IC <sub>50</sub> [µm]
<b>136</b>	> 50
<b>137</b>	> 50
<b>138</b>	> 50
<b>139</b>	14.7
<b>140</b>	> 50
<b>154</b>	> 50
<b>169</b>	<b>6.9</b>
<b>170</b>	> 50
<b>171</b>	> 50
<b>172</b>	> 50
<b>173</b>	36.2
<b>174</b>	> 50
<b>178</b>	> 50
<b>179</b>	> 50
<b>185</b>	29.2
<b>187</b>	> 50
<b>188</b>	15.7

c) Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one:

Verbindung	IC <sub>50</sub> [µm]
<b>14</b>	> 50
<b>15</b>	> 50 [97]
<b>197</b>	> 50
<b>198</b>	> 50

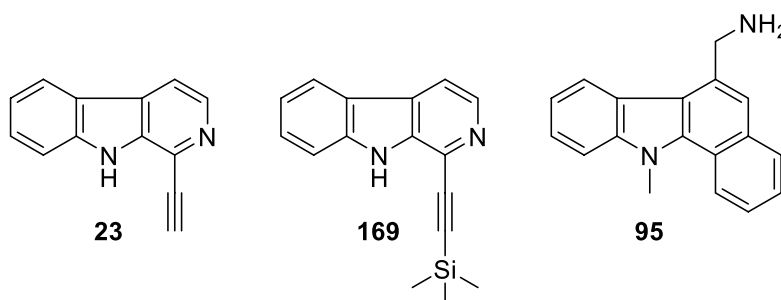
Verbindung	IC <sub>50</sub> [µm]
<b>202*</b>	> 50
<b>203</b>	> 50
<b>204*</b>	> 50
<b>205</b>	> 50

**Tab. 9:** Testergebnisse des MTT-Assays

## 4.2.2 Diskussion der Testergebnisse

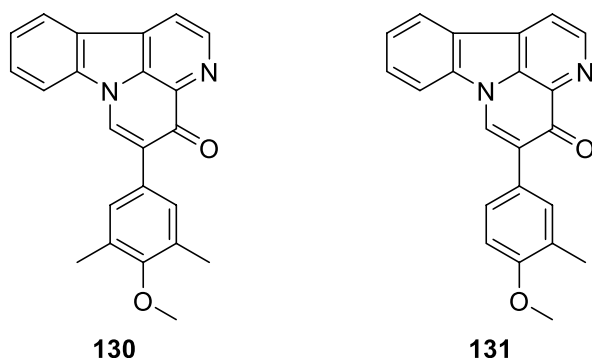
Aus Tab. 9 geht hervor, dass die meisten der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen  $IC_{50}$ -Werte über oder nur wenig unterhalb von  $50\text{ }\mu\text{M}$  aufweisen und daher als nicht zytotoxisch einzustufen sind. Trotzdem ist es möglich, einige Rückschlüsse auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu ziehen, da auch innerhalb der einzelnen Verbindungsklassen z.T. deutliche Unterschiede im zytotoxischen Potential der entsprechenden Verbindungen beobachtet werden konnten.

Unter den Benzo[a]carbazolen und Analoga zeigten lediglich die Thieno[a]carbazole **66** und **71** eine geringe zytotoxische Aktivität gegenüber der eingesetzten Zelllinie. Das Thieno[a]carbazol **64**, das im Gegensatz zu **71** am Indol-Stickstoff nicht methyliert ist, zeigte keinerlei Zytotoxizität. Allerdings zeigte das Amin **95** einen deutlich niedrigeren  $IC_{50}$ -Wert als alle anderen strukturell verwandten Benzo[a]carbazole. Außerdem liegt **95** mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $8.6\text{ }\mu\text{M}$  nur noch knapp über dem oben beschriebenen signifikant zytotoxischen Bereich. Offensichtlich ist die basische Seitenkette, die bei **95** in Form eines primärenamins vorliegt, für die zytotoxische Aktivität verantwortlich.



**Abb. 112:** Verbindungen mit der größten Aktivität im MTT-Assay

Bei den Verbindungen aus der Reihe der Canthin-4-one und den entsprechenden Synthesestufen ist auffallend, dass die meisten Canthin-4-one, die in Position 5 mit aromatischen- oder heteroaromatischen Resten substituiert sind, eine mäßige zytotoxische Aktivität besitzen. Im Gegensatz zu dem von Gehring [97] beschriebenen Desazacanthin-4-on, das in der Position 5 einen (Piperazinyl)pyridin-Rest trägt und das einen  $IC_{50}$ -Wert von  $6.9\text{ }\mu\text{M}$  besitzt, zeigte 5-[6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-canthin-4-on (**134**) keine zytotoxische Aktivität ( $IC_{50}$ -Wert  $> 50$ ). Die Verbindung mit der stärksten zytotoxischen Aktivität aller in dieser Arbeit getesteten Verbindungen ist 1-Ethynyl- $\beta$ -carboline (**23**) mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $5.1\text{ }\mu\text{M}$ , also in der Größenordnung der Aktivität der Referenzsubstanz Cisplatin an dieser Zelllinie. Die direkte Synthesestufe von **23**, das TMS-geschützte 1-Ethynyl- $\beta$ -carboline **169** besitzt einen  $IC_{50}$ -Wert  $6.9\text{ }\mu\text{M}$  und befindet sich damit ebenfalls im signifikant zytotoxischen Bereich. Außerdem stechen aus den 5-substituierten Canthin-4-onen die Verbindungen **130** und **131** mit  $IC_{50}$ -Werten von  $9.5\text{ }\mu\text{M}$  und  $10.7\text{ }\mu\text{M}$  heraus.



**Abb. 113:** Canthin-4-one mit zytotoxischer Aktivität

Bei den Verbindungen aus der Klasse der Canthin-4-one und den entsprechenden Synthesestufen handelt es sich um polycyclische, planare Verbindungen, deren Zytotoxizität möglicherweise auf der Fähigkeit zur DNA-Interkalation beruht.

Die Verbindungen aus der Klasse der anellierten Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one zeigten durchweg keine Zytotoxizität. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Beobachtungen von Gehring [97], dessen anellierte Desazacanthin-6-one **15** und **16** (siehe Abschnitt 2.1.3) ebenfalls keine zytotoxischen Eigenschaften besitzen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Verbindungen **202** und **204** als Suspension aufgetragen werden mussten und daher die erhaltenen Ergebnisse lediglich eine begrenzte Aussagekraft besitzen.



### 4.3 Testung auf Kinase-inhibitorische Aktivität

Die Testung der in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen auf Kinase-inhibitorische Aktivität wurde im Rahmen einer Kooperation von Dr. L. Meijer, ManRos Therapeutics, Roscoff, Frankreich, durchgeführt. Die zu untersuchenden Substanzen wurden an verschiedenen Kinasen getestet. Die Testung beruht dabei auf der Messung von gebundenem radioaktiv markiertem [ $\gamma^{33}\text{P}$ ]-Phosphat. Die zu untersuchende Probe wird hierzu mit der entsprechenden Kinase in Gegenwart von radioaktiv markiertem [ $\gamma^{33}\text{P}$ ]-ATP in einer Pufferlösung inkubiert. Anschließend wird die Probe auf einen Phosphocellulosefilter übertragen und das überschüssige [ $\gamma^{33}\text{P}$ ]-ATP durch einen Waschprozess mit 0.1 %iger Phosphorsäure entfernt. Nach Zugabe des Scintillation-Fluid wird die Radioaktivität des gebundenen [ $\gamma^{33}\text{P}$ ]-Phosphat mit einem Szintillationszähler (Packard Counter) gemessen. Auf diese Weise kann die resultierende Kinase-Aktivität bestimmt werden, da sich die Menge des gebundenen radioaktiven [ $\gamma^{33}\text{P}$ ]-Phosphats verringert, sobald die Kinase gehemmt wird.

#### 4.3.1 Testergebnisse

Die nachfolgenden Tabellen (Tab. 10 und Tab. 11) geben die ermittelten  $\text{IC}_{50}$ -Werte in Mikromol pro Liter ( $\mu\text{M}$ ) der getesteten Verbindungen, eingeteilt in Strukturklassen, wieder.  $\text{IC}_{50}$ -Werte zwischen 1  $\mu\text{M}$  und 10  $\mu\text{M}$  sprechen für eine moderate Aktivität (fett markiert). Bei  $\text{IC}_{50}$ -Werten  $\leq 1 \mu\text{M}$  kann von hochaktiven Verbindungen ausgegangen werden (fett markiert und grau hinterlegt). Verbindungen, deren ermittelte  $\text{IC}_{50}$ -Werte an allen getesteten Kinasen größer als 10  $\mu\text{M}$  waren werden in den beiden Tabellen nicht aufgelistet.

Zuerst wurde anhand ausgewählter Beispiele aus den drei Strukturklassen eine Testung an repräsentativen Kinasen durchgeführt (s. Tab. 10). Da die erhaltenen Testergebnisse darauf schließen ließen, dass meine Verbindungen hauptsächlich inhibitorische Aktivität gegenüber den Kinasefamilien der CLKs, DYRKs und CK1 besitzen, wurde im Anschluss in einer zweiten Testung im Detail auf diese Kinasefamilien getestet. In der zweiten Testreihe wurde eine Vorabtestung an repräsentativen Vertretern der o.g. Kinasefamilien durchgeführt. Diese waren CLK1, DYRK1A und CK1 $\delta/\epsilon$ . Zusätzlich wurde eine Vorabtestung an CDK5 und GSK3 $\alpha/\beta$  durchgeführt. In der Vorabtestung wurde auf die Restaktivität der entsprechenden Kinasen bei einer fixen Inhibitorkonzentration von 10  $\mu\text{M}$  getestet und nur bei einer signifikanten Reduktion der Restaktivität der  $\text{IC}_{50}$ -Wert bestimmt (s. Tab. 11). Bei den Kinasefamilien der CDKs und GSKs wurden durchweg keine Aktivitäten beobachtet, daher sind diese nicht in Tab. 11 gelistet. Dabei wurden für die erste Testreihe aus der Strukturklasse der anellierten Carbazole (und entsprechenden Synthesestufen) die Verbindungen **64**, **66**, **100** und **101** ausgewählt, aus den Canthin-4-onen (und entsprechenden Synthesestufen) **122**, **124**, **125**, **126**, **128**,

**132**, **135** und **136** und aus den anellierten Canthin-6-onen und Desazacanthin-6-onen **14**, **197** und **202**. Nicht getestet wurde Verbindung **15**, da hierzu bereits von Gehring [97] eine Testung beschrieben wurde.

Verbindung	CDK1	Cdk2/ A	CDK5	CDK9/ Cyclin T	CK1	CLK1	DYRK1A	GSK3
<i>Anellierte Carbazole (und entsprechende Synthesestufen)</i>								
<b>64</b>	>10	>10	>10	>10	>10	<b>0,92</b>	<b>0,098</b>	>10
<b>66</b>	>10	>10	>10	>10	>10	<b>0,42</b>	<b>0,11</b>	>10
<i>Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one</i>								
<b>14</b>	>10	>10	>10	>10	<b>0,22</b>	<b>0,34</b>	<b>1,0</b>	>10
<b>197</b>	>10	>10	>10	>10	<b>0,82</b>	<b>0,81</b>	<b>1,4</b>	>10

**Tab. 10:** Testergebnisse der ausgewählten Verbindungen an repräsentativen Kinasen

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit lagen die Testergebnisse der Verbindungen **105**, **106**, **107**, **108**, und **112** leider noch nicht vor. Auch die Testergebnisse der Verbindungen aus Tab. 10 (**14**, **64**, **66** und **196**) auf die in Tab. 11 aufgeführten weiteren Kinasen lagen leider noch nicht vor. Des Weiteren wurde auf die Testung der Verbindungen **78**, **79**, **80**, **109**, **110**, **139** und **169** verzichtet, da diese Verbindungen eine Silyl-Schutzgruppe tragen und somit nicht von pharmazeutischem Interesse sind.

Verbindung	CLK1	CLK2	CLK3	CLK4	DYRK1A	DYRK1B	DYRK2	DYRK3	CK1
<i>Anellierte Carbazole (und entsprechende Synthesestufen)</i>									
<b>53</b>	>10	>10	>10	>10	<b>1,33</b>	<b>0,80</b>	<b>1,33</b>	<b>3,0</b>	>10
<b>70</b>	<b>10,0</b>	<b>10,0</b>	>10	<b>10,0</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	<b>2,0</b>	>10
<b>71</b>	<b>9,0</b>	<b>5,0</b>	>10	>10	>10	<b>2,0</b>	>10	>10	>10
<b>95</b>	<b>0,80</b>	<b>4,0</b>	>10	<b>6,0</b>	>10	>10	>10	>10	>10

Verbindung	CLK1	CLK2	CLK3	CLK4	DYRK1A	DYRK1B	DYRK2	DYRK3	CK1
<i>Canthin-4-one (und entsprechende Synthesestufen)</i>									
<b>9</b>	<b>7,0</b>	<b>6,0</b>	<b>6,0</b>	<b>4,0</b>	<b>1,33</b>	<b>1,0</b>	<b>1,33</b>	<b>0,70</b>	<b>9,0</b>
<b>10</b>	<b>2,66</b>	<b>6,0</b>	<b>3,0</b>	<b>6,0</b>	<b>2,33</b>	<b>2,33</b>	<b>3,33</b>	<b>2,0</b>	<b>9,0</b>
<b>23</b>	>10	>10	>10	<b>2,0</b>	<b>5,0</b>	<b>1,33</b>	<b>0,70</b>	<b>0,60</b>	>10
<b>134</b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
<b>154</b>	<b>10,0</b>	<b>9,0</b>	>10	>10	<b>0,90</b>	>10	>10	>10	>10
<b>170</b>	>10	>10	>10	<b>4,0</b>	<b>6,0</b>	<b>10,0</b>	<b>4,0</b>	<b>4,0</b>	<b>10,0</b>
<b>171</b>	<b>5,0</b>	<b>0,50</b>	<b>6,0</b>	<b>10,0</b>	<b>0,37</b>	<b>3,0</b>	<b>4,0</b>	<b>8,0</b>	>10
<b>172</b>	>10	>10	>10	>10	>10	<b>3,0</b>	>10	>10	<b>10,0</b>
<b>178</b>	>10	>10	<b>2,0</b>	<b>2,0</b>	<b>5,0</b>	<b>0,40</b>	<b>0,70</b>	<b>4,0</b>	>10
<b>185</b>	<b>8,0</b>	<b>5,0</b>	<b>1,33</b>	>10	<b>2,0</b>	<b>0,30</b>	<b>0,50</b>	<b>3,0</b>	>10
<i>Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one</i>									
<b>198</b>	<b>2,0</b>	<b>4,0</b>	<b>2,0</b>	<b>3,0</b>	>10	<b>8,0</b>	>10	>10	<b>0,70</b>
<b>203</b>	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	<b>7,0</b>
<b>204</b>	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	<b>4,0</b>
<b>205</b>	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	<b>7,0</b>

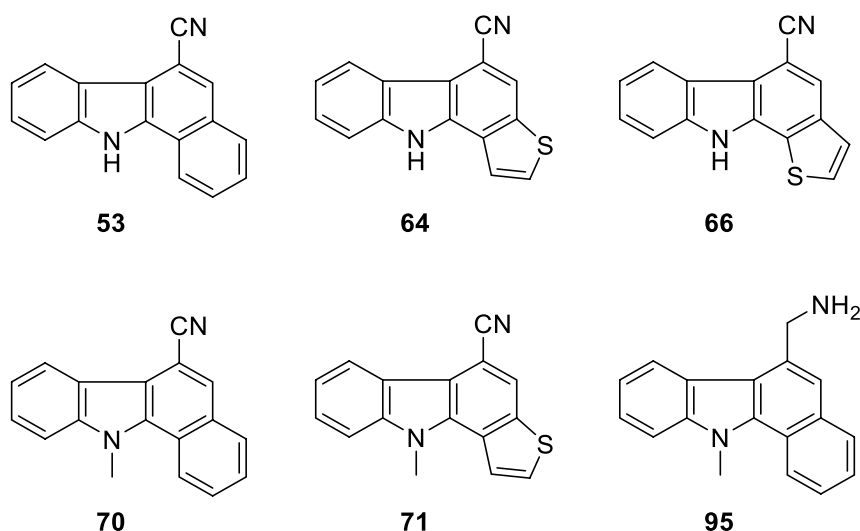
Tab. 11: Testergebnisse an den Kinasefamilien der CLKs, DYRKs und CK1

### 4.3.2 Diskussion der Testergebnisse

Aufgrund der lückenhaften Datenlage ist eine umfassende Charakterisierung der Kinase-inhibitorischen Aktivitäten der beschriebenen Substanzen leider noch nicht möglich. Die Testergebnisse erlauben jedoch erste Rückschlüsse auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.

Unter den anellierten Benzo[a]carbazolen befinden sich mit den beiden Thieno-anellierten Carbazolen **64** und **66** die Verbindungen mit der höchsten Kinase-inhibitorischen Aktivität der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen. Mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 98 nM (**64**) und 110 nM

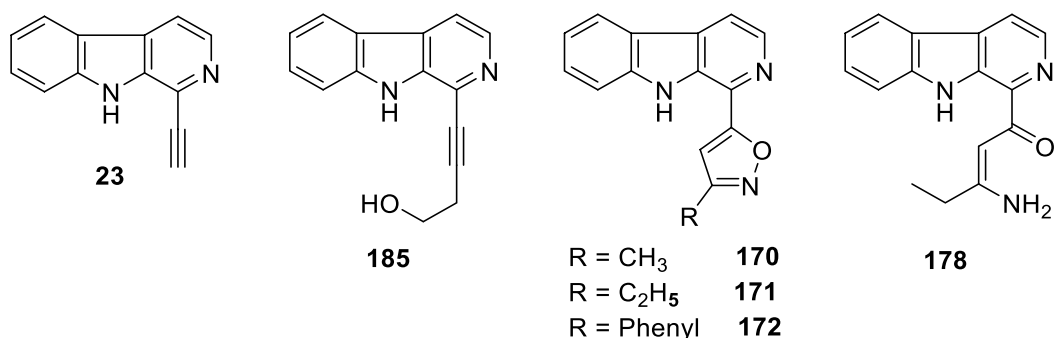
(**66**) zeigen beide Thieno[*a*]carbazole eine sehr hohe Affinität gegenüber DYRK1A. Allerdings sind sowohl **64** ( $IC_{50} = 0.92 \mu M$ ) als auch **66** ( $IC_{50} = 0.92 \mu M$ ) ebenfalls starke Inhibitoren der CLK1. Diese Kreuzreaktivität an Kinasen der DYRK- und der CLK-Familie ist häufig anzutreffen, von unserer Arbeitsgruppe wurde sie bereits bei diversen Indol- und  $\beta$ -Carbolin-Derivaten beobachtet [78, 177]. Das Benzo[*a*]carbazol **53** und sein *N*-Methyl-Analogon **70** zeigen ebenfalls eine starke Inhibition von Kinasen der DYRK-Familie mit  $IC_{50}$ -Werten im einstelligen mikromolaren und z.T. submikromolaren Bereich, **70** inhibiert zusätzlich noch die CLK1 und CLK2 mit moderater Aktivität. Das *N*-Methylthieno[*a*]carbazol **71** inhibiert nur noch DYRK1B und zusätzlich die CLK1 und CLK2, jeweils mit  $IC_{50}$ -Werten im einstelligen mikromolaren Bereich und zeigt somit ein ungewöhnliches Selektivitätsprofil. Entgegen den Erwartungen führte eine Substitution des Indol-Stickstoffs mit Resten, die größer sind als eine Methylgruppe, bereits zu völligem Wirkverlust gegenüber allen getesteten Kinasen. Durch Einführen einer basischen Seitenkette an der Position 6 des Benzo[*a*]carbazol-Grundkörpers konnte eine Selektivität gegenüber den Kinasen der CLK-Familie erreicht werden. Das Amin **95** stellt einen hochaffinen Inhibitor der CLK1 mit einem  $IC_{50}$ -Wert von  $0.8 \mu M$  dar, inhibiert jedoch auch CLK2 und CLK4 im niedrigen mikromolaren Bereich.



**Abb. 114:** Verbindungen der Strukturklasse der Benzo[*a*]carbazole mit der größten Kinase-inhibitorischen Aktivität

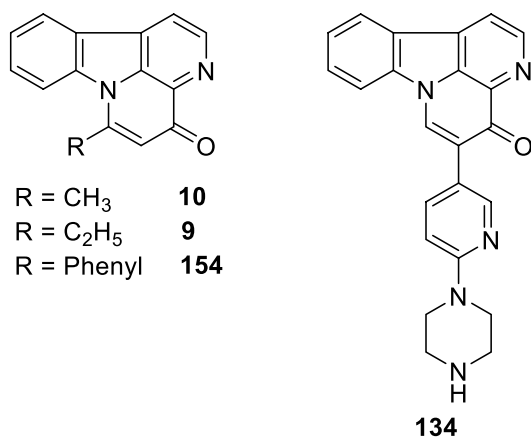
Bei den Synthesestufen der Canthin-4-one ( $\beta$ -Carboline mit Alkin-, Isoxazol- und Enaminoketon-Resten an C-1) inhibieren die Alkine **23** und **185** alle getesteten Kinasen der DYRK-Familie. Während **23** unter den Kinasen der CLKs nur zusätzlich die CLK4 inhibiert, besitzt **185** keinerlei Selektivität innerhalb der Kinasefamilien der DYRKs und CLKs. Ähnlich verhalten sich die Isoxazole **170**, **171** und **172**. Die alkylsubstituierten Isoxazole **171** und **172** hemmen nahezu alle Kinasen der DYRK- und CLK-Familie, z.T. hoch affin. Durch Einführen eines Phenyl-Rests an Position 3 des Isoxazols (**172**) wird eine erhöhte Selektivität gegenüber DYRK1B erreicht. Der gemessene  $IC_{50}$ -Wert von  $3 \mu M$  spricht jedoch nur für eine moderate

Inhibition. Demgegenüber kann unter den Enaminoketonen lediglich bei **178** ein Kinase-inhibitorischer Effekt ohne erkennbare Selektivität innerhalb der Kinase-Familien der DYRKs und CLKs beobachtet werden.



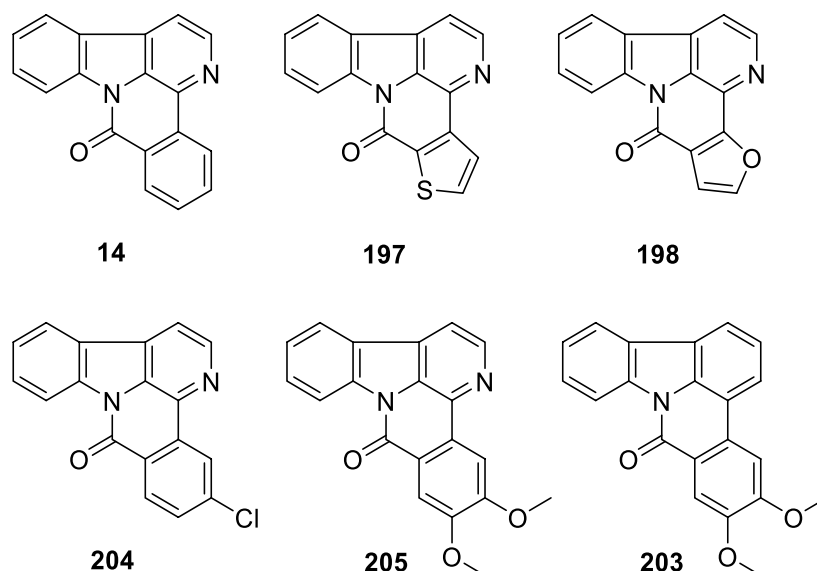
**Abb. 115:** Synthesevorstufen der Struktur-Klasse der Canthin-4-one mit der größten Kinase-inhibitorischen Aktivität

Interessante Ergebnisse liefern die 6-substituierten Canthin-4-one. Während die 6-alkylsubstituierten Alkaloide Isotuboflavin (**9**) und Norisotuboflavin (**10**) alle getesteten Kinasen der Familien der DYRKs und CLKs mäßig bis gut hemmen und sogar gegenüber der CK1 einen inhibitorischen Effekt zeigen, kann bei 6-Phenylcanthin-4-on (**154**) eine deutlich erhöhte Selektivität für DYRK1A beobachtet werden. Die Inhibition der DYRK1A liegt hier sogar im submikromolaren Bereich. Unter den zahlreichen getesteten 5-substituierten Canthin-4-onen zeigt ausschließlich das (Piperazinyl)pyridin-substituierte Canthin-4-on **134** eine inhibitorische Aktivität. Mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von jeweils 4 µM werden ausschließlich die CLK1 und die CLK2 gehemmt. Für diese Selektivität scheint die basische Seitenkette, die (Piperazinyl)pyridin-Partialstruktur, von entscheidender Bedeutung zu sein.



**Abb. 116:** Canthin-4-one mit der größten Kinase-inhibitorischen Aktivität

Auch in der Strukturklasse der anellierten Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one lassen sich einige sehr aktive Verbindungen identifizieren. So zeigen die Heteroaryl-anellierten Canthin-6-one **14**, **197** (beide in Tab. 10) und **198** (Tab. 11) eine starke Inhibition der CK1 mit  $IC_{50}$ -Werten von 0.22  $\mu$ M (**14**), 0.82  $\mu$ M (**197**) und 0.7  $\mu$ M (**198**). Das Benzocanthin-6-on **14** ist außerdem ein starker Inhibitor der CLK1 ( $IC_{50}$  = 0.34  $\mu$ M) und der DYRK1A ( $IC_{50}$  = 1  $\mu$ M). Das Thienocanthin-6-on **197** zeigt ähnliche inhibitorische Eigenschaften gegenüber CLK1 und DYRK1A wie **14**, jedoch mit minimal höheren  $IC_{50}$ -Werten. Demgegenüber inhibiert das Furocanthin-6-on **198** neben der CK1 alle getesteten Kinasen der CLK-Familie und außerdem DYRK1B jeweils mit moderater Aktivität. Eine erhöhte Selektivität für die CK1 lässt sich durch Einführen von Substituenten an Ring E des Benzocanthin-6-ons bzw. Benzodesazacanthin-6-ons erreichen. Die Verbindungen **203**, **204** und **205** zeigen ausschließlich gegenüber CK1 einen (allerdings mäßigen) inhibitorischen Effekt.



**Abb. 117:** Anellierte Canthin-6-one bzw. Desazacanthin-6-one mit der größten Kinase-inhibitorischen Aktivität

Zusammenfassend kann angemerkt werden, dass einige der in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen hochaktive und z.T. selektive Inhibitoren der DYRK-, CLK- und CK1-Familie sind. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit ist eine abschließende Analyse der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der bearbeiteten Stoffklassen leider noch nicht möglich, da eine Reihe von Messungen noch aussteht. Darüber hinaus müssten weitergehende Untersuchungen folgen um die Wirksamkeit der entsprechenden Verbindungen in Kinase-spezifischen zellulären Assays zu bestätigen.

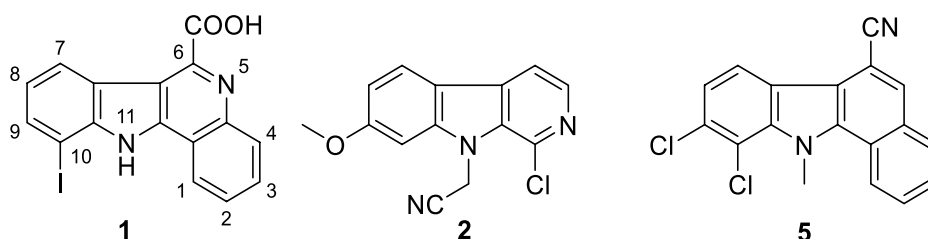
## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist aufgrund der strukturellen Unterschiede der Leit- und Zielstrukturen in drei Abschnitte gegliedert:

1. Anellierte Carbazole als potentielle Kinase-Inhibitoren
2. Canthin-4-one
3. Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one

### 5.1 Anellierte Carbazole als potentielle Kinase-Inhibitoren

Im ersten Abschnitt sollten anellierte Carbazole als neuartige Inhibitoren von Kinasen aus der Familie der DYRKs entwickelt werden. Als Leitsubstanzen hierfür dienten das Indolochinolin **1** von Falke [67], sowie das  $\beta$ -Carbolin **2** [78] und das Benzo[a]carbazol **5** [40] aus Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe.



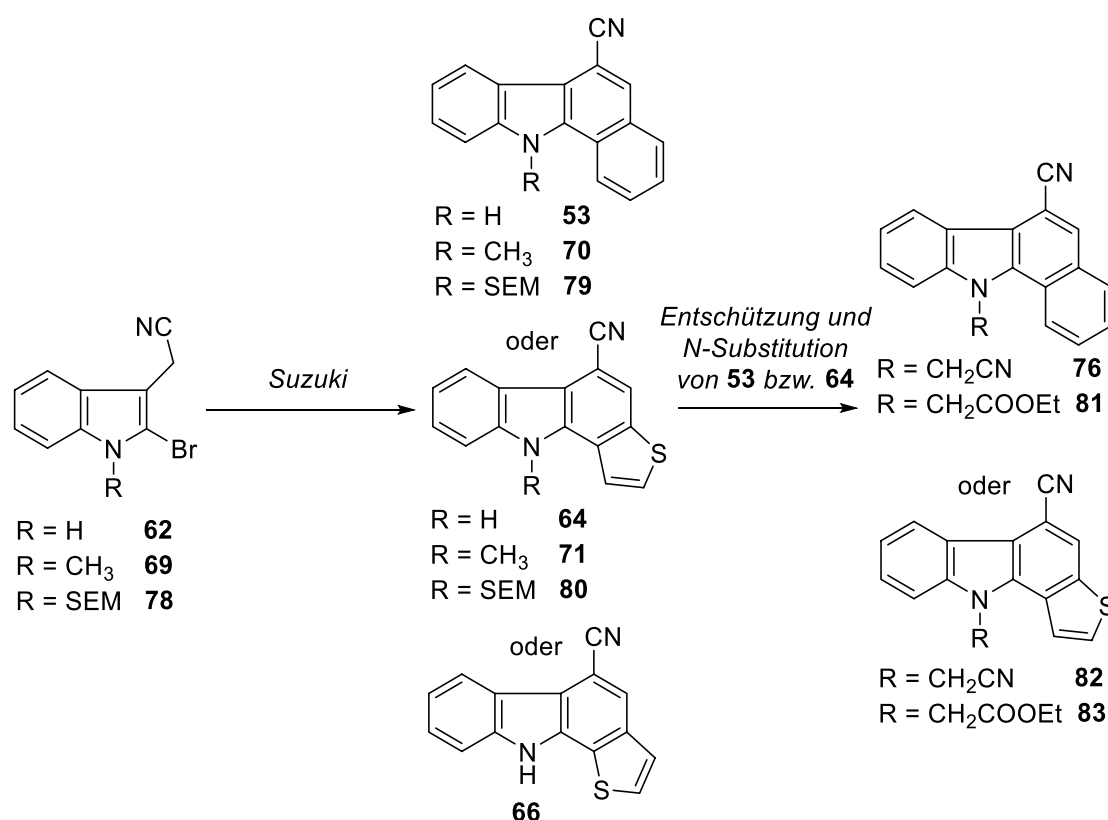
**Abb. 118:** Leitsubstanzen für die Entwicklung anellierter Carbazole als DYRK-Inhibitoren

Das Ziel war es, Hybride der drei Leitstrukturen zu synthetisieren. Die Kombination der entscheidenden Strukturmerkmale sollte dabei nach vier Aspekten erfolgen:

1. Der Carbazol-Grundkörper sollte jeweils erhalten bleiben, auf die Halogen- und Methoxy-Substituenten an Ring C sollte zunächst verzichtet werden.
2. Als Ring D sollte einerseits ein Phenylring (vgl. **1** und **5**), andererseits Heteroaromaten anelliert sein.
3. An Position 6 des Benzo[a]carbazols bzw. an der entsprechenden Position 5 der mit fünfgliedrigen Heteroaromaten anellierten Analoga sollten verschiedene Substituenten mit -I bzw. -M-Effekt eingeführt werden, um strukturelle Ähnlichkeit zu **1** bzw. **5** zu erreichen.
4. Durch Einführung von Substituenten am Indol-Stickstoff sollte der Einfluss verschiedener Reste untersucht werden, die sich bei den Untersuchungen von Wurzlbauer [78] zu Harmin-Analoga als signifikant aktivitätssteigernd an DYRKs erwiesen hatten.

### Synthese anellierter Carbazole

Da der Zugang zu anellierten Carbazolen vom Benzo[a]carbazol-Typ mittels direkter CH-Aktivierung ausgehend von Indol-3-yl-acetonitril **17** und *ortho*-Halogen-substituierten Benzaldehyden entgegen Literaturangaben nicht effizient bzw. nicht möglich war, wurde eine alternative, effektive Synthesestrategie zur Darstellung dieser Strukturklasse ausgearbeitet. Mittels Suzuki-Kupplung und nachfolgender spontaner intramolekularer Knoevenagel-Kondensation konnten die anvisierten Tetracyclen ausgehend von 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**62**) und den entsprechenden 2-Formylaryl- bzw. 2-Formylheteroaryl-Boronsäuren in jeweils nur einem Arbeitsgang dargestellt werden. Die Synthese der entsprechenden *N*-Methyl-Analoga gelang in gleicher Weise nach *N*-Methylierung von **62** zu **69**.



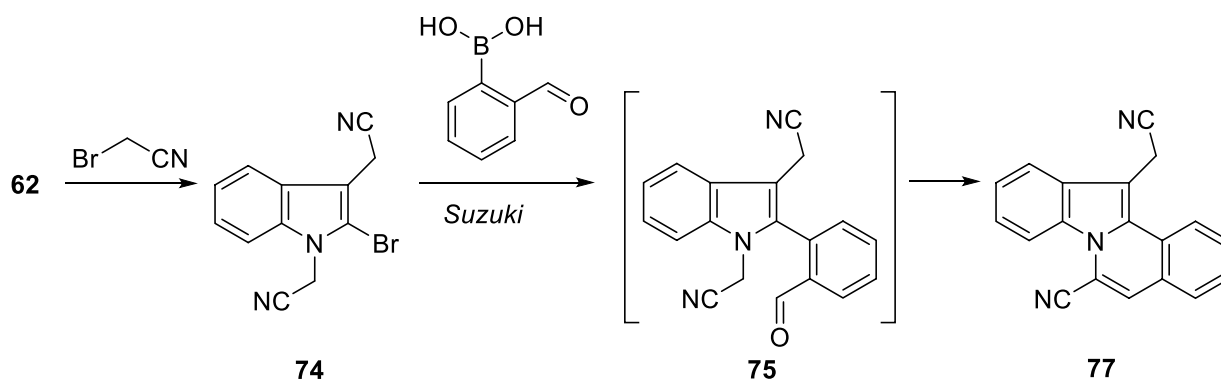
**Abb. 119:** Synthese anellierter Carbazole

Als essenziell erwies sich hierbei die Verwendung von Kaliumphosphat als Base, da bei der Verwendung des weniger basischen Kaliumcarbonats der gewünschte Ringschluss zum Tetracyclus ausblieb.

Im Anschluss sollten aufgrund der Beobachtungen von Wurzlbauer [78] am Indol-Stickstoff Substituenten eingeführt werden. Die Umsetzung von **62** mit 2-Bromacetonitril lieferte das Dinitril **74**, das daraufhin unter Suzuki-Bedingungen mit 2-Formylphenylboronsäure umgesetzt wurde.



Hier ging jedoch die Aldehyd-Funktion eine intramolekulare Knoevenagel-Kondensation mit der Cyanomethylen-Gruppe am Indol-Stickstoff des Intermediats **75** ein und es entstand das Indoloisochinolin **77**.



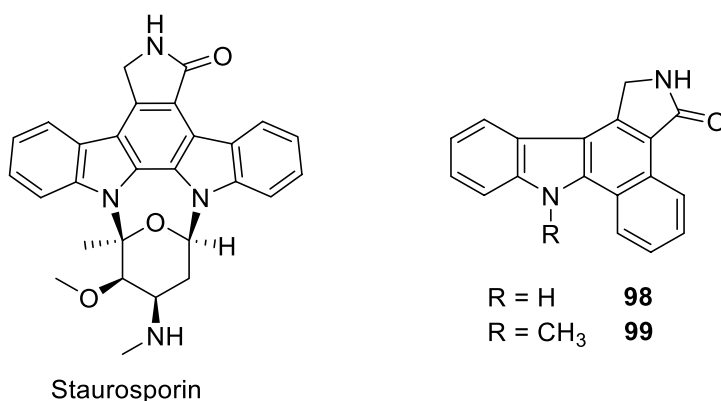
**Abb. 120:** Synthese des Indoloisochinolins **77**

Um doch zu den gewünschten Zielverbindungen zu gelangen wurde **62** zunächst mit der 2-Trimethylsilylethoxymethyl- (SEM) Schutzgruppe versehen. Die anschließende Suzuki-Kupplung des SEM-geschützten 2-Bromindol-3-yl-acetonitrils **78** mit den entsprechenden 2-Formylaryl-Boronsäuren lieferte die Tetracyclen **79** und **80**. Die darauf folgende Entschützung mit TBAF gelang erwartungsgemäß problemlos. Außerdem war es durch die Einführung der SEM-Schutzgruppe möglich, die gewünschten anellierten Carbazole **53** und **64** mit einer höheren Gesamtausbeute darzustellen, obwohl zwei zusätzliche Syntheseschritte nötig waren, die jedoch beide nahezu quantitativ abliefen.

Durch *N*-Alkylierung von **53** bzw. **64** mit 2-Bromacetonitril, 2-Iodacetonitril und 2-Iodessigsäureethylester konnten schließlich die *N*-substituierten Zielverbindungen **76**, **81**, **82** und **83** erhalten werden.

### Versuche zur Synthese von 1,8-Dihydrobenzo[*a*]pyrrolo[3,4-*c*]carbazol-3(2*H*)-onen

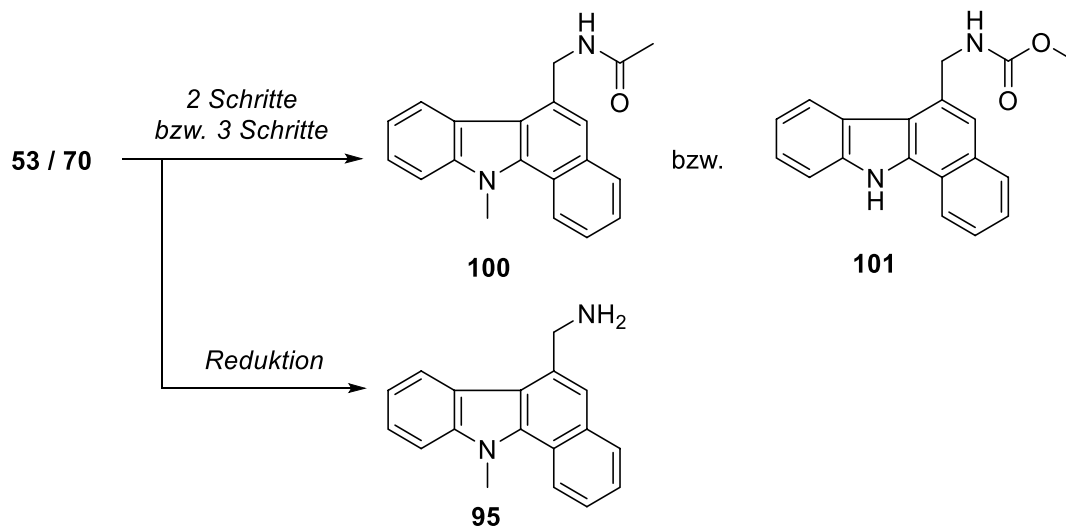
Mit dem Ziel Hybride aus den oben beschriebenen Benzo[*a*]carbazolen und den potenten (aber unselektiven) Kinase-Inhibitoren vom Staurosporin-Typ herzustellen, sollte an die Benzo[*a*]carbazole ein fünfgliedriger Lactam-Ring anelliert werden. Diese Anellierung sollte ausgehend von den gut zugänglichen Benzo[*a*]carbazol-6-carbonitrilen **53** bzw. **70** erfolgen. Nach Reduktion der Nitrile zu den primären Aminen sollte in einer Eintopfstrategie über entsprechende Isocyanate der Ringschluss hin zur Position 5 der Tetracyclen erfolgen.



**Abb. 121:** Staurosporin und die Zielverbindungen **98** und **99**

Die Reduktion des Nitrils **70** gelang mit Natriumborhydrid und Cobalt(II)chlorid in guter Ausbeute und lieferte das primäre Amin **95**. Die Eintopfstrategie sah vor die primären Amine anschließend mit Triphosgen in die entsprechenden Isocyanate zu überführen und abschließend in einer intramolekularen Friedel-Crafts-artigen Reaktion die gewünschten Pentacyclen aufzubauen.

Der Aufbau der Lactame gelang jedoch nicht. Allerdings wurden unerwarteter Weise die Verbindungen **100** und **101** durch Acetylierung von **95** bzw. Addition von Methanol an das intermediäre Isocyanat **96** erhalten. Auch die Umsetzung von **95** mit Kohlenmonoxid in Gegenwart von Pd(OAc)<sub>2</sub> und Cu(OAc)<sub>2</sub> zum Lactam **99** blieb erfolglos.



**Abb. 122:** Synthese von **95**, **100** und **101**

### Synthese von 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonsäure-Derivaten

Das Indolochinolin **1**, eine der Leitstrukturen, enthält eine Carbonsäuregruppe in Position 6 als ein entscheidendes Strukturmerkmal. Daher sollte auch in meine Tetracyclen ein entsprechender Rest eingebracht werden. Die Darstellung des Carbonsäureesters **105** gelang analog der Synthese der Benzo[*a*]carbazol-6-carbonitrile unter Verwendung von SEM als *N*-Schutzgruppe in 3 Schritten. Anschließend konnte durch Verseifung von **105** die Carbonsäure **112** erhalten werden.

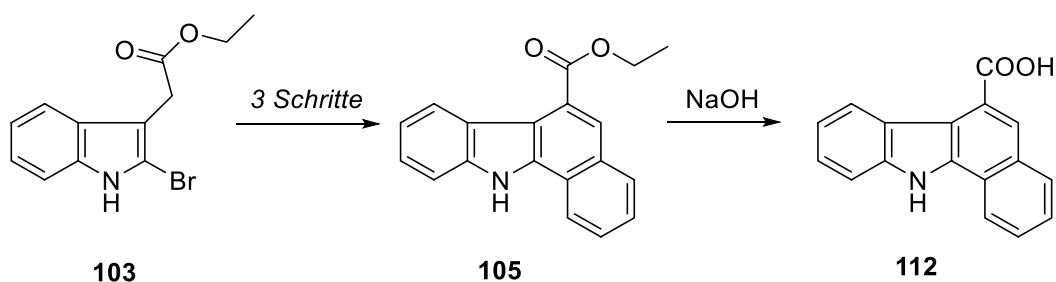


Abb. 123: Synthese der 11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-carbonsäure **112**

Auch bei der Synthese des Carbonsäureesters **105** war die Verwendung der SEM-Schutzgruppe essenziell, da es ohne Schutzgruppe zur Reaktion der Aldehyd-Funktion mit dem Indol-Stickstoff kam. Die Methylengruppe neben dem Ester ist offensichtlich weniger azide als in den Benzo[*a*]carbazol-6-carbonitrilen. Die ursprünglich erhoffte Knoevenagel-Kondensation zur Methylengruppe fand unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht statt und es kam zur Bildung des Halbaminals **106**. Durch anschließende Oxidation von **106** mit Braunstein konnte das *N*-Acylindol **107** in sehr guter Ausbeute dargestellt werden, daneben konnte die Bildung des überoxidierten Produktes **108** beobachtet werden.

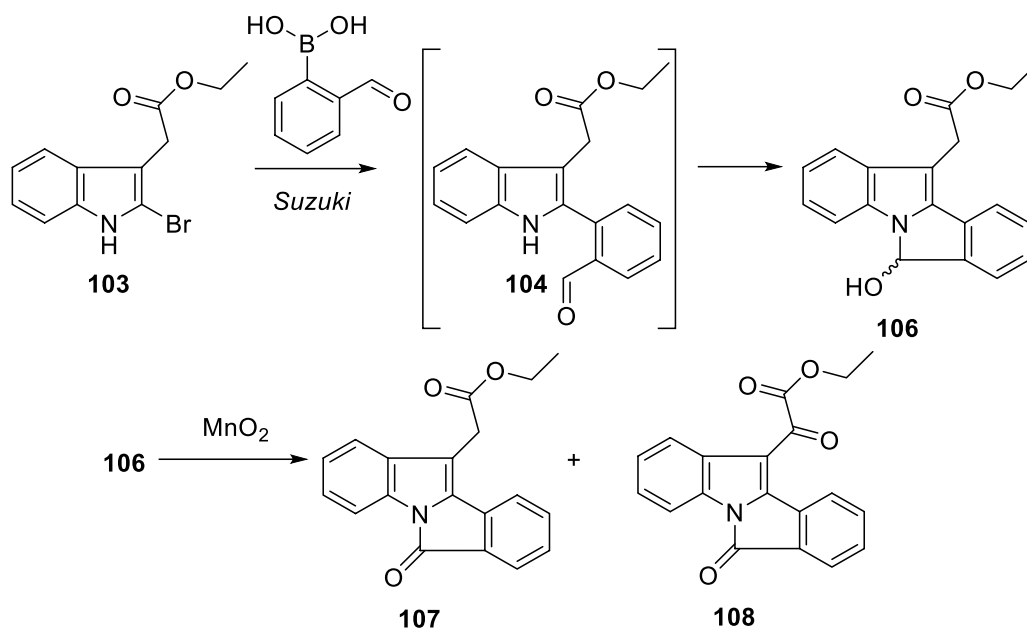


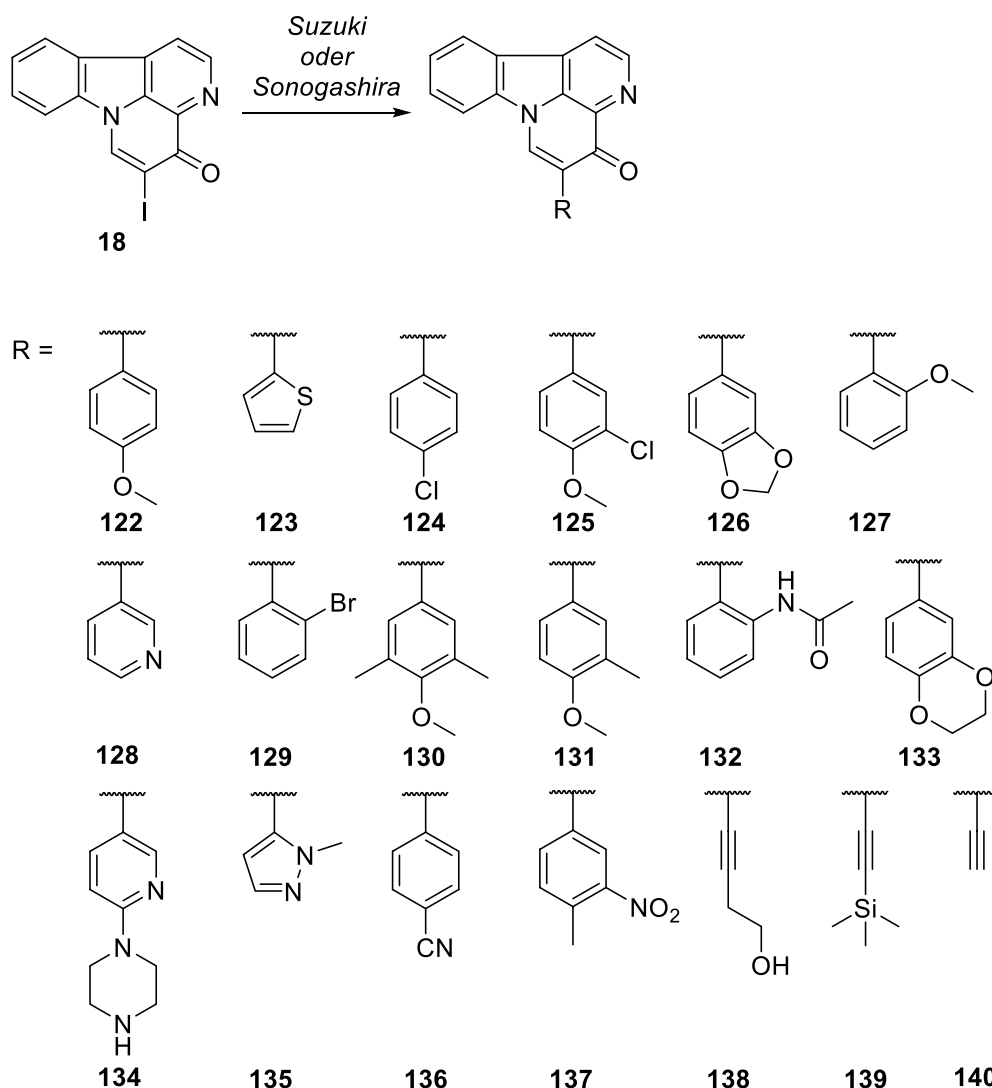
Abb. 124: Synthese der Verbindungen **106**, **107** und **108**

## 5.2 Canthin-4-one

### Synthese 5-substituierter Canthin-4-one

Von Puzik [88] wurde die Darstellung von 5-Phenylcanthin-4-on (**11**) durch Iodierung von Canthin-4-on (**7**) mit *N*-Iodsaccharin gefolgt von einer Suzuki-Kupplung beschrieben. Da **11** nach ersten Screening-Ergebnissen die pathologisch erhöhte Calciumfreisetzung aus dem Endoplasmatischen Retikulum verringern sollte, wurden verschiedene aromatische und heteroaromatische Reste an C-5 des Canthin-4-on-Grundkörpers eingeführt. Außerdem zeigte das ebenfalls von Puzik [88] beschriebene 5-(3-Hydroxyprop-1-in-1-yl)-canthin-4-on (**12**) eine signifikante antimykotische Aktivität. Es wurden daher außerdem einige Alkin-Substituenten an C-5 angefügt.

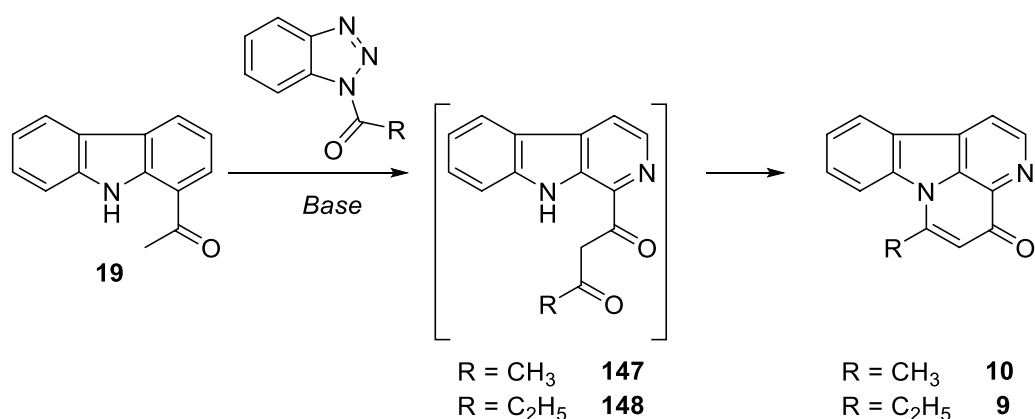
Diese Funktionalisierungen gelangen durch Suzuki- bzw. Sonogashira-Kupplungen ausgehend von 5-Iodcanthin-4-on (**18**). Leider konnten die 5-Aryl- bzw. Heteroaryl-substituierten Canthin-4-one in dem Fluoreszenz-basierten Calcium-Homöostase-Assay nicht untersucht werden. Aufgrund der Eigenfluoreszenz der Verbindungen **122** - **137** wurden falsch-positive Ergebnisse ohne die gewünschte Aussagekraft erhalten.



**Abb. 125:** Synthese 5-substituierter Canthin-4-one

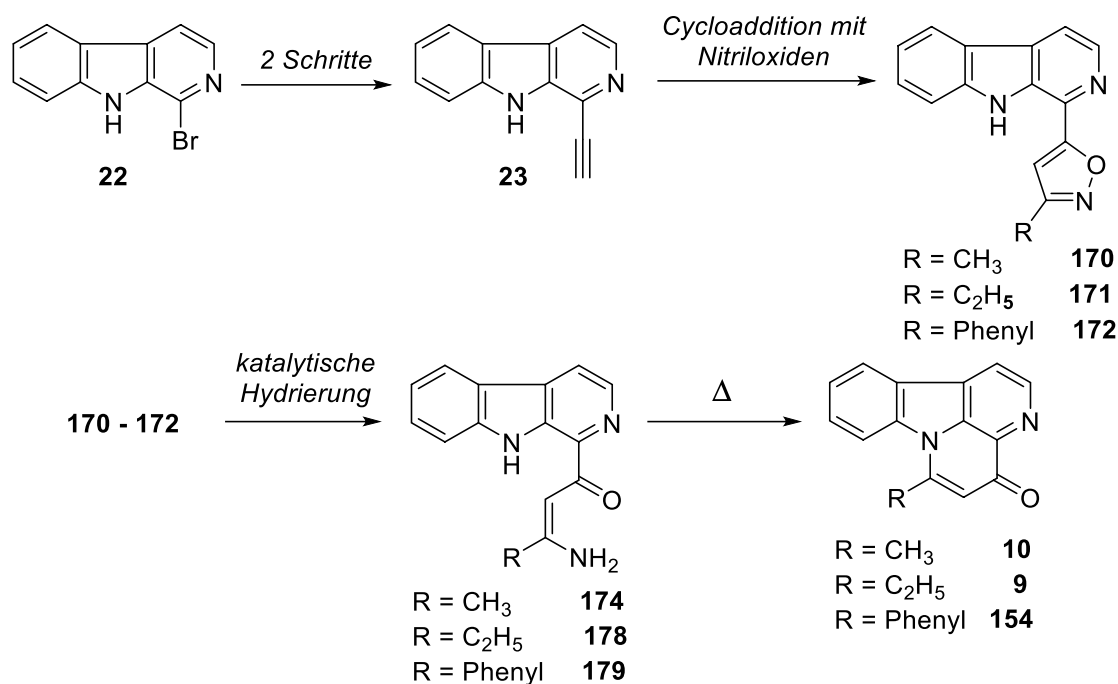
### Synthese 6-substituierter Canthin-4-one

Der Zugang zum Canthin-4-on-Grundkörper mit Substituenten in Position 6 konnte über zwei verschiedene Synthesestrategien realisiert werden. Ausgehend von 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**19**) gelang es durch Umsetzung mit 1-Acylbenzotriazolen in Gegenwart von LDA oder Magnesiumbromid-Diethyletherat und Hünig-Base (Diisopropylethylamin) über intermediäre 1,3-Diketone die Naturstoffe Isotuboflavin (**9**) und Norisotuboflavin (**10**) in nur einem Arbeitsgang in einer Claisen-artigen Kondensationsreaktion, gefolgt von einer Cyclisierungsreaktion zu synthetisieren.



**Abb. 126:** Synthese 6-substituierter Canthin-4-one (Diketon-Route)

Da größere Reste mit dieser Eintopfstrategie nicht eingeführt werden konnten, wurde eine zweite Syntheseroute entwickelt. Das bekannte 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) [103] konnte mittels Sonogashira-Reaktion mit (Trimethylsilyl)acetylen und anschließender Entschützung der TMS-Schutzgruppe in das Alkin **23** überführt werden. Die anschließende 1,3-dipolare Cycloaddition von **23** mit *in situ* aus Aldoximen generierten Nitriloxiden lieferte die Isoxazole **170** - **172**, welche durch katalytische Hydrierung wiederum unter Ringöffnung zu den primären Enaminoketonen **174**, **178** und **179** umgesetzt werden konnten. Durch Erhitzen dieser Enaminoketone in trockenem DMF konnten die gewünschten 6-substituierten Canthin-4-one **9**, **10** und **154** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Die Isoxazol-Route ermöglicht somit den ersten effektiven Zugang zu variabel substituierten Canthin-4-onen an C-6.



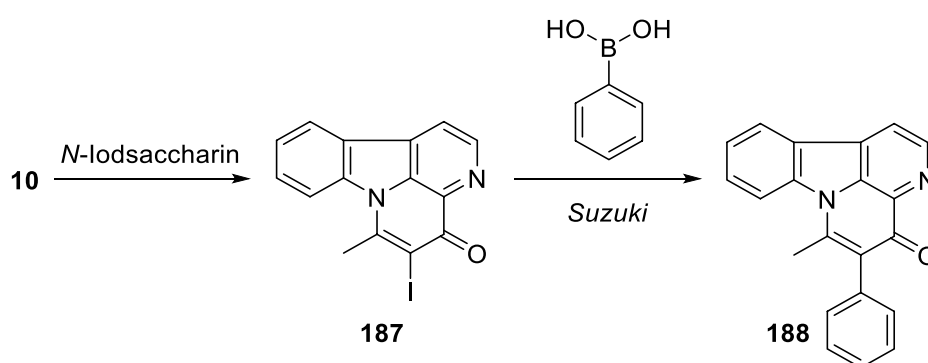
**Abb. 127:** Synthese 6-substituierter Canthin-4-one (Isoxazol-Route)

Der Versuch diese Strategie auf die Synthese 5,6-disubstituierter Canthin-4-one auszuweiten, verlief leider erfolglos, da entsprechende disubstituierte Alkine nicht die gewünschte 1,3-dipolare Cycloaddition eingingen.

### Synthese 5,6-disubstituierter Canthin-4-one

Abschließend war dennoch ein Zugang zu 5,6-disubstituierten Canthin-4-onen möglich.

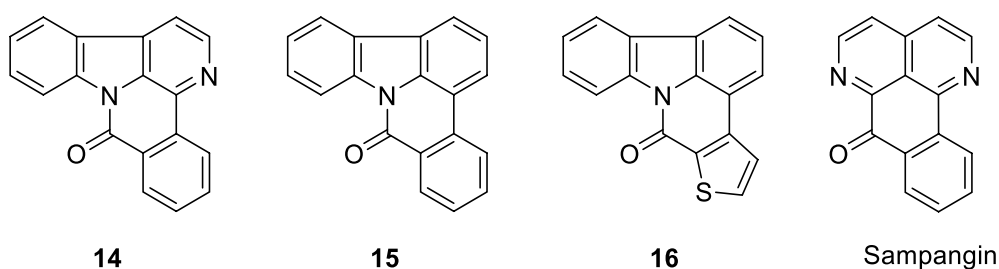
Die Iodierung von Norisotuboflavin (**10**) mit *N*-Iodsaccharin führte zu 5-Iod-6-methylcanthin-4-on (**187**), das wiederum zugänglich ist für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen. Die gelungene Suzuki-Kupplung von **187** mit Phenylboronsäure zu 6-Methyl-5-phenylcanthin-4-on (**188**) zeigt, dass auf diese Weise disubstituierte Canthin-4-one mit variablen Resten an C-5 und C-6 hergestellt werden können.



**Abb. 128:** Synthese des 5,6-disubstituierten Canthin-4-ons **188**

### 5.3 Anellierte Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one

Die von Gehring [97] beschriebenen und parallel zu meinen Arbeiten synthetisierten anellierten Desazacanthin-6-one **15** und **16** zeigten interessante Kinase-inhibitorische Aktivitäten gegenüber CLK- und DYRK-Subtypen. Um Struktur-Aktivitäts-Beziehungen analysieren zu können, sollten analoge Aryl- und Heteroaryl-anellierte Canthin-6-one synthetisiert werden. Da bekannt ist, dass Benzocanthin-6-one vom Typ **14** ausgeprägte antimikrobielle Eigenschaften besitzen [96], sollten auch entsprechende Analoga von **14** dargestellt werden. Die anellierten Canthin-6-one weisen (anders als die analogen Desazacanthin-6-one **15** und **16**) eine Chinonimin-Partialstruktur auf, wie sie auch im antimikrobiell aktiven Naturstoff Sampangin als pharmakophores Strukturelement zu finden ist.

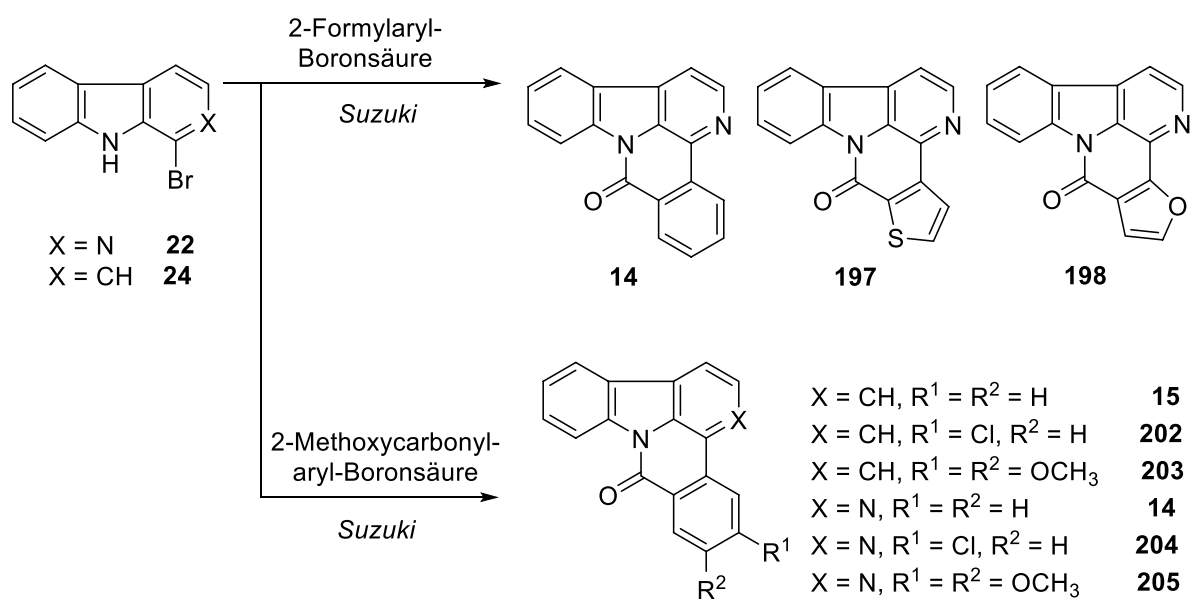


**Abb. 129:** Leitsubstanzen für die Synthese anellierter Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one

#### Synthese Aryl- und Heteroaryl-anellierter Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one

Die Darstellung der gewünschten Aryl- und Heteroaryl-anellierten Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one gelang durch Suzuki-Kupplungen von 1-Bromcarbazol (**24**) bzw. 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) mit den entsprechenden 2-Formylaryl- bzw. 2-Formylheteroaryl-Boronsäuren oder 2-Methoxycarbonylaryl-Boronsäuren in guten bis sehr guten Ausbeuten. Es konnte dabei gezeigt werden, dass im Anschluss an die Suzuki-Kupplung unter Mikrowellenbedingungen ein spontaner Ringschluss zum entsprechenden Pentacyclus stattfindet. Bei der Umsetzung der 2-Formylaryl- bzw. 2-Formylheteroaryl-Boronsäuren mit 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) kam es dabei offensichtlich während der Aufarbeitung zu einer vollständigen Oxidation der intermediären Halbaminale, so dass hier (wie bei den analogen Edukten mit Estergruppen) nur die Lactam-Produkte erhalten wurden.



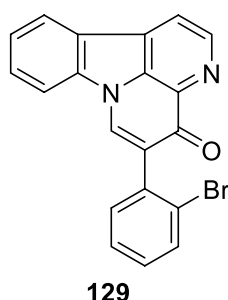


**Abb. 130:** Synthese anellierter Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one

Die gewählte Synthesestrategie stellt einen neuartigen Zugang zu anellierten Canthin-6-onen vom Typ **14** und zu Benzodesazacanthin-6-onen vom Typ **15** dar.

## 5.4 Biologische Testung

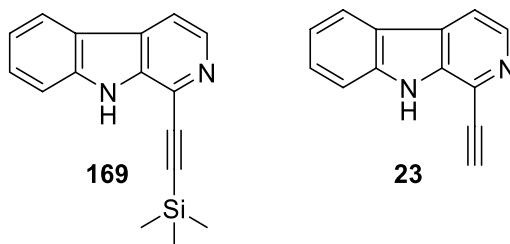
Im Agar-Diffusions-Test zeigten in der Strukturklasse der Benzo[a]carbazole lediglich das Amin **95** und die Carbonsäure **112** eine moderate Aktivität gegen grampositive Bakterien und Hefen. Unter den Canthin-4-onen war auffallend, dass nahezu alle an C-5 Aryl- bzw. Heteroaryl-substituierten Verbindungen einen antibakteriellen Effekt mit hoher Selektivität für *Streptococcus entericus* zeigten. Aus dieser Strukturklasse stammt auch die antimikrobiell aktivste Verbindung dieser Arbeit, das 5-(2-Bromphenyl)canthin-4-on **129**. Verbindung **129** zeigt eine hohe Selektivität für *Streptococcus entericus*, mit einer vergleichbaren Aktivität wie die Referenzsubstanz Tetracyclin-Hydrochlorid (**206**). Bei den anellierten Canthin-6-onen bzw. Desazacanthin-6-onen wurde ausnahmslos keine antimikrobielle Aktivität beobachtet.



**Abb. 131:** Struktur des Canthin-4-ons **129**, der antimikrobiell aktivsten Verbindung

Im MTT-Assay, einem Standard-Test auf Zytotoxizität, zeigten die meisten der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen keine signifikante Aktivität. Die an C-5 substituierten Canthin-4-one **130** und **131** sind mit  $IC_{50}$ -Werten von ca. 10  $\mu M$  als moderat zytotoxisch einzustufen, ebenso wie das primäre Amin **95** aus der Strukturklasse der Benzo[a]carbazole mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 8.6  $\mu M$ . Die zytotoxisch aktivsten Verbindungen dieser Arbeit sind 1-Ethynyl- $\beta$ -carbolin (**23**) mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 5.1  $\mu M$  und dessen direkte Synthesevorstufe, das TMS-geschützte Alkin **169** mit einem  $IC_{50}$ -Wert von 6.9  $\mu M$ . 1-Ethynyl- $\beta$ -carbolin (**23**) besitzt somit eine signifikante Zytotoxizität, die in der Größenordnung der Referenzsubstanz (Cisplatin) liegt.

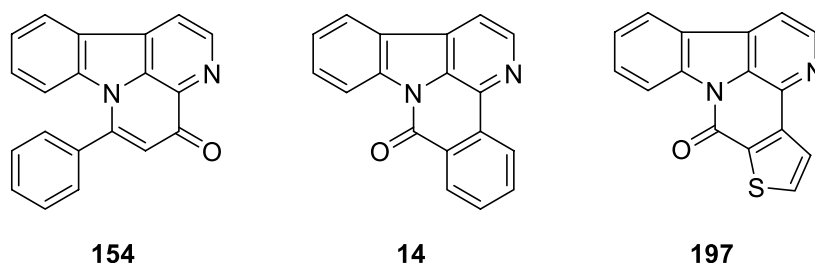
Die Verbindungen aus der Klasse der anellierten Canthin-6-one und Desazacanthin-6-one zeigten durchweg keine Zytotoxizität.



**Abb. 132:** Verbindungen mit der größten zytotoxischen Aktivität

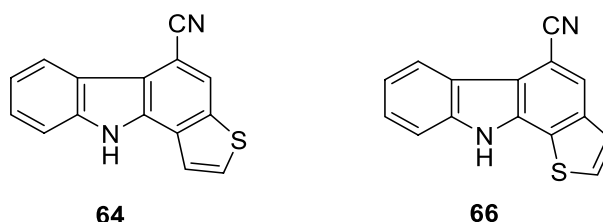
In einer Kooperation mit Dr. L. Meijer, ManRos Therapeutics, Roscoff, Frankreich, wurden die meisten der beschriebenen Verbindungen auf ihre inhibitorische Aktivität gegenüber diversen Proteinkinasen untersucht. Obwohl zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit für einige relevante Verbindungen noch keine Testergebnisse vorlagen, lässt sich bereits das enorme Potential der in dieser Arbeit entwickelten Stoffklassen erkennen.

In allen drei beschriebenen Stoffklassen wurden Verbindungen mit signifikanter Kinase-inhibitorischer Aktivität identifiziert. Das aus der neuen Substanzklasse der 6-substituierten Canthin-4-one stammende 6-Phenylcanthin-4-on (**154**) besitzt einen  $IC_{50}$ -Wert im submikromolaren Bereich und eine hohe Selektivität für DYRK1A. Aus der Strukturklasse der anellierten Canthin-6-one zeigten sowohl das Benzocanthin-6-on **14** als auch das Thieno-Analogon **197** ausgeprägte Kinase-inhibitorische Aktivitäten gegenüber den Kinasen CK1, CLK1 und DYRK1A mit  $IC_{50}$ -Werten im submikromolaren bis nanomolaren Bereich.



**Abb. 133:** Strukturen der Kinase-Inhibitoren **154**, **14** und **197**

Die aktivsten Verbindungen aus dieser Arbeit sind die Thieno[a]carbazole **64** und **66**. Die DYRK1A wird hierbei mit  $IC_{50}$ -Werten von 98 nM (**64**) bzw. 110 nM (**66**) im niedrigen nanomolaren Bereiche gehemmt, die CLK1 mit 0.92  $\mu$ M (**64**) und 0.42  $\mu$ M (**66**).



**Abb. 134:** Struktur der DYRK1A- / CLK1-Inhibitoren **64** und **66**

Detaillierte Aussagen über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der genannten neuen Strukturklassen erfordern jedoch die Synthese weiterer Analoga mit einem breiteren Spektrum an diversen Substituenten, sowie Kinase-spezifische zelluläre Assays um die Wirksamkeit der entsprechenden Verbindungen in lebenden Zellen zu bestätigen.



## 6. Experimenteller Teil

### 6.1 Geräte und Parameter

#### Ausbeuten

Die jeweiligen Ausbeuten beziehen sich auf die durch Säulenchromatografie oder Umkristallisation gereinigten Substanzen.

#### Dünnschichtchromatografie

Es wurden DC-Fertigfolien Polygram® SIL G/UV254 nm von Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) verwendet (Schichtdicke 0.2 mm, Format 40 x 80 mm). Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 und 366 nm und / oder mit Sprühreagenzien (Molybdätophosphorsäure 10 % in 99 %igem Ethanol, Ehrlich-Reagenz).

#### Flash-Säulenchromatografie

Für die säulenchromatografische Aufreinigung der Rohprodukte wurde Geduran® Si 60 der mittleren Korngröße 0.040 - 0.063 mm der Firma Merck (Darmstadt, Deutschland) als stationäre Phase verwendet. Das jeweilige Mischungsverhältnis des Elutionsmittels ist in der Beschreibung der einzelnen Verbindungen in Volumenprozent angegeben.

#### GC-MS-Analytik

Die GC-MS-Analytik erfolgte mit einem Varian GC 3800 System gekoppelt mit einem Ion Trap Saturn MS-Detektor (Varian, Darmstadt, Deutschland). Die Reaktionskontrolle erfolgte mit einem Shimadzu GC 17-A System mit GCMS OP-5000 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

#### HPLC-Reinheit

Die HPLC-Reinheiten wurden mit Hilfe einer HP Agilent 1100 HPLC mit Dioden Array Detektor (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) und einer Agilent Poroshell Säule (120 EC-C18; 3.0 × 100 mm; 2.7 Micron) bestimmt.

##### Methode a:

Mobile Phase: Methanol / Wasser / THF (400:99:1)

Flussrate: 0.7 mL/min

Temperatur: 40 °C

Wellenlängen: 210 und 254 nm

Injektionsvolumen: 5 oder 10 µL einer Lösung von 100 µg/mL (Probe in mobiler Phase).

### Methode b:

Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (8:2)

Flussrate: 0.8 mL/min

Temperatur: 50 °C

Wellenlängen: 210 und 254 nm

Injektionsvolumen: 5 oder 10 µL einer Lösung von 100 µg/mL (Probe in mobiler Phase).

### Methode c:

Mobile Phase: Acetonitril / Wasser / 1N NaOH (749:250:10)

Flussrate: 0.8 mL/min

Temperatur: 50 °C

Wellenlängen: 210 und 254 nm

Injektionsvolumen: 5 oder 10 µL einer Lösung von 100 µg/mL (Probe in mobiler Phase).

### Methode d:

Mobile Phase: Acetonitril / Wasser / 1N NaOH (799:200:10)

Flussrate: 0.8 mL/min

Temperatur: 50 °C

Wellenlängen: 210 und 254 nm

Injektionsvolumen: 5 oder 10 µL einer Lösung von 100 µg/mL (Probe in mobiler Phase).

### Methode e:

Mobile Phase: Acetonitril / Wasser (9:1)

Flussrate: 0.8 mL/min

Temperatur: 50 °C

Wellenlängen: 210 und 254 nm

Injektionsvolumen: 5 oder 10 µL einer Lösung von 100 µg/mL (Probe in mobiler Phase).

## **IR-Spektren**

Feststoffe wurden als KBr-Pressling und ölige Substanzen als Film zwischen NaCl-Platten entweder mit dem IR-Spektrometer Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000 (Perkin-Elmer, Waltham, USA) vermessen oder mit dem IR-Spektrometer Jasco FT/IR-4100 mit ATR PRO450-S (Jasco Germany GmbH). Die ATR-Spektren wurden als KBr-Spektren korrigiert.

## **Massenspektren**

Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie, Chemische-Ionisation (CI) mit Methan oder Isobutan als Reaktandgas oder Elektrospray-Ionisation (ESI).

Die hochauflösenden Massenspektren (HRMS) wurden durch Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie, Chemische-Ionisation (CI) mit Methan oder Isobutan als Reaktandgas oder mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) bestimmt.

Es wurden folgende Spektrometer verwendet: Jeol JMS-GCmate II (Jeol, Peabody, USA), Finnigan MAT 95 (Thermo Fisher Scientific, Waltham USA), Finnigan MAT 90 (Thermo Fisher Scientific, Waltham USA) und Thermo Finnigan LTQ FT (Thermo Fisher Scientific, Waltham USA), Hewlett Packard 5989A Mass Spectrometer (Agilent Technologies, Palo Alto, USA).

### **Mikrowellen-Synthesen**

Mikrowellen-Synthesen wurden an einem Mikrowellenreaktor Discover-1856 (CEM, Matthews, USA) und an einem Discover (S-Class Plus) SP (CEM, Matthews, USA) durchgeführt.

### **Trocknung der Lösungsmittel**

THF, DMF und DMSO wurden von Acros (Thermo Fisher Scientific, Geel - Belgium) käuflich erworben, wasserfrei über Molsieb 4 Å und mit Septum verschlossen bzw. über Natrium (mit Benzophenon als Indikator) unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Dioxan und Toluol wurden über Natrium (mit Benzophenon als Indikator) unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Dichlormethan wurde über Phosphorpentoxid unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Piperidin, *N*-Methylpiperidin, Chloroform und Acetonitril wurden über Molsieb 4 Å getrocknet.

### **NMR-Spektren**

Die NMR-Spektren wurden mit folgenden Spektrometern aufgenommen: Jeol J NMR GX 400 (400 MHz), Jeol JNMR GX 500 (500 MHz) (beide von Jeol, Peabody, USA), Avance III HD 400 MHz Bruker Biospin und Avance III HD 500 MHz Bruker Biospin (beide von Bruker, Billerica, USA). Diese Kernresonanzspektrometer kamen auch bei DEPT-, HH-COSY-, HMQC- und HMBC- und NOE-Spektren zum Einsatz. Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard ( $\delta = 0.00$ ). Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) werden in ppm, die Kopplungskonstanten ( $J$ ) in Hz angegeben und die Zahlenwerte ( $^2J$ ,  $^3J$ ,  $^4J$ ) geben die Anzahl der Bindungen zwischen den koppelnden Atomen an. Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Chloroform, deuteriertes Dichlormethan, deuteriertes 1,1,2,2-Tetrachlorethan, deuteriertes Dimethylsulfoxid, deuterierte Trifluoressigsäure und deuteriertes Methanol verwendet.

### **Röntgenkristallstrukturanalyse**

Die Röntgenkristallstrukturanalyse wurde von Dr. Peter Mayer durchgeführt. Es wurde ein Bruker D8 Venture (Bruker, Billerica, USA) eingesetzt.

### **Schmelzpunkte**

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mittels eines Büchi B-540 Apparates (Büchi, Flawil, Schweiz). Die Werte wurden nicht korrigiert.

### **Software**

Als Software wurden Microsoft Office 2013 (Microsoft, Redmond, USA), MestReNova 9.1.0 (Mestrelab, Santiago de Compostela, Spanien) und ChemBioDraw Ultra 14.0 CambridgeSoft, Cambridge, UK) verwendet.

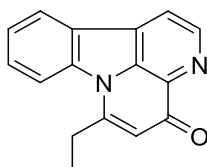




## 6.2 Beschreibung der Substanzen

### Isotuboflavin (9)

#### 6-Ethyl-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on

 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  $M_r = 248.29 \text{ g/mol}$ 

#### Isotuboflavin aus 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (19) (soft enolization protocol)

Zu einer Lösung von 333 mg (1.90 mmol) 1-(1*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)propan-1-on und 614 mg (2.38 mmol)  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  in 3 mL Dichlormethan wurden 200 mg (0.956 mmol) 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**19**) gegeben. Anschließend wurden 0.46 mL (2.85 mmol) *i*-Pr<sub>2</sub>NEt zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Mikrowellen-Bedingungen für die Dauer von 20 Minuten bei 70 °C, einer Leistung von 100 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar umgesetzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde in 30 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

**Ausbeute:** 38 mg (0.15 mmol/ 16 %)

blassgelber Feststoff

#### Isotuboflavin aus 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (19) (hard enolization protocol)

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden zu einer Suspension von 200 mg (0.956 mmol) 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**19**) in 1 mL THF bei 0 °C 1.04 mL (2.08 mmol) 2.0 M LDA-Lösung gegeben und die resultierende Lösung 10 Minuten gerührt. Dann wurden 194 mg (1.11 mmol) 1-(1*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)propan-1-on, gelöst in 0.5 mL THF, langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für die Dauer von zwei Stunden bei 0 °C und anschließend weitere 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde in 30 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

**Ausbeute:** 38 mg (0.15 mmol/ 16 %)

**Isotuboflavin aus dem Enaminoketon (178) in DMF**

120 mg (0.452 mmol) Enaminoketon (**178**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 5 mL wasserfreiem DMF gelöst und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 20 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben und dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

**Ausbeute:** 107 mg (0.431 mmol/ 95 %)

**Schmelzpunkt:** 268-270 °C (Zersetzung) [85]

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 8.95 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.19 (ddd,  $J$  = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 0.7 Hz, 1H, 11-H), 8.11 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H, 1-H), 7.89 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.69 (ddd,  $J$  = 8.6 Hz, 7.4 Hz, 1.3 Hz, 1H, 9-H), 7.55 – 7.44 (m, 1H, 10-H), 6.39 (s, 1H, 5-H), 3.27 (q,  $J$  = 7.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.51 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 179.1 (C-4), 153.2 (C-6), 146.8 (C-2), 140.2 (C-7a), 138.9 (C-3a), 136.3 (C-11c), 133.8 (C-11b), 131.3 (C-9), 125.8 (C-11a), 124.8 (C-10), 124.0 (C-11), 118.0 (C-1), 116.2 (C-5), 115.4 (C-8), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 12.4 (CH<sub>3</sub>).

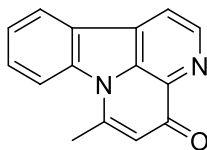
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3431, 2967, 1645, 1612, 1496, 1469, 1429, 1284, 1217, 772.

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 249 [M<sup>+</sup> + H] (100), 169 (12), 103 (100).

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 248.0958 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: 248.0950)

**HPLC-Reinheit (Methode c):** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**Norisotuboflavin (10)**  
**6-Methyl-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on**

 $C_{15}H_{10}N_2O$  $M_r = 234.26 \text{ g/mol}$ 

**Norisotuboflavin aus 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (19) (soft enolization protocol)**

Zu einer Lösung von 306 mg (1.90 mmol) 1-(1*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)ethan-1-on und 614 mg (2.38 mmol)  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  in 3 mL Dichlormethan wurden 200 mg (0.956 mmol) 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**19**) gegeben. Anschließend wurden 0.46 mL (2.85 mmol) *i*-Pr<sub>2</sub>NEt zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Mikrowellen-Bedingungen für die Dauer von 20 Minuten bei 70 °C, einer Leistung von 100 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar umgesetzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde in 30 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

**Ausbeute:** 76 mg (0.32 mmol/ 34 %)

blassgelber Feststoff

**Norisotuboflavin aus 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (19) (hard enolization protocol)**

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden zu einer Suspension von 200 mg (0.956 mmol) 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**19**) in 1 mL THF bei 0 °C 1.04 mL (2.08 mmol) 2.0 M LDA-Lösung gegeben und die resultierende Lösung 10 Minuten gerührt. Dann wurden 179 mg (1.11 mmol) 1-(1*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)ethan-1-on, gelöst in 0.5 mL THF, langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde für die Dauer von zwei Stunden bei 0 °C und anschließend weitere 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wurde in 30 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

**Ausbeute:** 76 mg (0.32 mmol/ 34 %)

**Isotuboflavin aus dem Enaminoketon (174) in DMF**

100 mg (0.398 mmol) Enaminoketon (**174**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 5 mL wasserfreiem DMF gelöst und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 20 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben und dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

**Ausbeute:** 86 mg (0.37 mmol/ 92 %)

**Isotuboflavin aus dem Enaminoketon (174) in Piperidin**

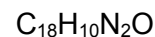
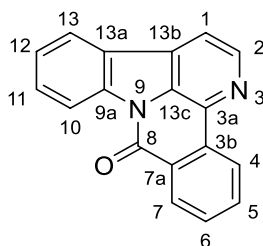
80 mg (0.32 mmol) Enaminoketon (**174**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 4 mL wasserfreiem Piperidin gelöst und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 20 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben und dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

**Ausbeute:** 67 mg (0.29 mmol/ 90 %)

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	298-300 °C [85]
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.96 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.20 (ddd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 0.7 Hz, 1H, 11-H), 8.12 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, 1-H), 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.8 Hz, 1H, 8-H), 7.69 (ddd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 7.4 Hz, 1.3 Hz, 1H, 9-H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H, 10-H), 6.35 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H, 5-H), 2.93 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 179.1 (C-4), 147.9 (C-6), 147.0 (C-2), 140.7 (C-7a), 139.2 (C-3a), 136.3 (C-11c), 134.0 (C-11b), 131.4 (C-9), 125.9 (C-11a), 125.0 (C-10), 124.2 (C-11), 118.6 (C-5), 118.2 (C-1), 115.0 (C-8), 21.6 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3429, 3063, 1634, 1610, 1561, 1496, 1468, 1438, 1429, 1289, 1220, 828, 759, 547.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 235 (16), 234 [M <sup>+</sup> ] (100), 205 (14), 168 (38), 103 (12), 67 (14).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 234.0771 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O: 234.0793)



**8H-Benzo[c]indolo[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-8-on (14)**

$$M_r = 270.29 \text{ g/mol}$$

**8H-Benzo[c]indolo[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-8-on (14) aus****1-Brom- $\beta$ -carbolin (22) mit 2-Formylphenylboronsäure**

150 mg (0.607 mmol) 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) wurden zusammen mit 102 mg (0.680 mmol) 2-Formylthiophen-3-boronsäure und 79 mg (0.068 mmol)

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 162 mg (0.599 mmol/ 98 %)

blassgelber Feststoff

**8H-Benzo[c]indolo[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-8-on (14) aus****1-Brom- $\beta$ -carbolin (22) mit 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure**

150 mg (0.607 mmol) 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) wurden zusammen mit 122 mg (0.678 mmol) 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure und 79 mg (0.068 mmol)

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche



zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:1).

**Ausbeute:** 128 mg (0.473 mmol/ 78 %)

**Schmelzpunkt:** 223 °C (Lit.: 228-230 °C [162] bzw. 227.5-229.5 °C [165])

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):** δ (ppm) = 8.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, 2-H), 8.79 (m, 2H, 7-H, 10-H), 8.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4-H), 8.53 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, 1-H), 8.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 13-H), 8.15 – 8.10 (m, 1H, 5-H), 8.08 – 8.04 (m, 1H, 6-H), 8.02 – 7.97 (m, 1H, 11-H), 7.76 – 7.71 (m, 1H, 12-H).

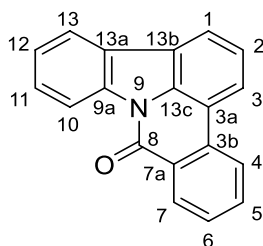
**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):** δ (ppm) = 162.1 (C-8), 144.3 (C-9a), 141.8 (C-13b), 138.5 (C-2), 138.0 (C-5), 137.9 (C-11), 136.8 (C-6), 133.1 (C-7), 133.0 (C-13c), 132.0 (C-3a), 131.8 (C-7a), 130.1 (C-12), 127.8 (C-3b), 126.7 (C-13), 125.9 (C-4), 125.2 (C-13a), 119.9 (C-10), 118.7 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425, 2924, 2846, 1679, 1636, 1604, 1497, 1482, 1442, 1427, 1354, 1339, 1293, 1271, 1129, 1030, 837, 794, 753, 738, 693, 617.

**MS (EI):** *m/z* (rel. Int. in %) = 271 (18), 270 (100) [M<sup>+</sup>].

**HR-MS (EI):** *m/z* = 270.0789 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O: 270.0793)

**HPLC-Reinheit (Methode a):** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**8*H*-Indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-8-on (15)** $C_{19}H_{11}NO$  $M_r = 269.30 \text{ g/mol}$ **8*H*-Indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-8-on (15) aus 1-Bromcarbazol (24) mit 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure**

150 mg (0.609 mmol) 1-Bromcarbazol (**24**) wurden zusammen mit 122 mg (0.678 mmol) 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure und 79 mg (0.068 mmol)

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:1).

**Ausbeute:** 131 mg (0.486 mmol/ 80 %)

weißer Feststoff

**8*H*-Indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-8-on (15) aus 1-Bromcarbazol (24) mit 2-Formylphenylboronsäure**

150 mg (0.609 mmol) 1-Bromcarbazol (**24**) wurden zusammen mit 102 mg (0.678 mmol) 2-Formylphenylboronsäure und 79 mg (0.068 mmol)

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche

zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung wurden 928 mg (10.7 mmol) MnO<sub>2</sub> zugegeben und weitere 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgur abgesaugt, der Rückstand zweimal mit je 10 mL Ethylacetat gewaschen, das Filtrat in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:1).

**Ausbeute:** 122 mg (0.453 mmol/ 74 %)

### **8H-Indolo[3,2,1-de]phenanthridin-8-on (15) aus 8H-Indolo[3,2,1-de]phenanthridin (199)**

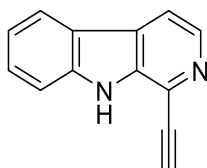
10 mg (0.039 mmol) 8H-Indolo[3,2,1-de]phenanthridin (**199**) wurden in 10 mL Chloroform gelöst, 60 mg (6.9 mmol) MnO<sub>2</sub> zugegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Kieselgur abgesaugt, der Rückstand zweimal mit je 5 mL Ethylacetat gewaschen, das Filtrat in 20 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:1).

**Ausbeute:** 10 mg (0.037 mmol/ 95 %)

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	224 °C (Lit.: 227 °C [163] bzw. 229.5-230 °C [165])
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.80 (ddd, J = 8.1 Hz, 1.0 Hz, 0.7 Hz, 1H, 10-H), 8.64 (ddd, J = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 0.5 Hz, 1H, 7-H), 8.25 (ddd, J = 7.9 Hz, 1.0 Hz, 0.5 Hz, 1H, 4-H), 8.09 (dd, J = 7.8 Hz, 0.7 Hz, 1H, 1-H), 8.02 (ddd, J = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 0.7 Hz, 1H, 13-H), 7.99 (dd, J = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H, 3-H), 7.79 (ddd, J = 8.0 Hz, 7.2 Hz, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 7.63 (ddd, J = 8.0 Hz, 7.2 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.59 (ddd, J = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, 11-H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H, 2-H), 7.47 (td, J = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, 12-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 160.0 (C-8), 138.5 (C-9a), 134.1 (C-13c), 133.8 (C-3b), 132.9 (C-5), 129.3 (C-7), 128.3 (C-6), 128.0 (C-11), 127.7 (C-7a), 126.4 (C-13a), 124.9 (C-12), 124.4 (C-13b), 124.0 (C-2), 122.4 (C-4), 120.9 (C-3), 120.7 (C-13), 120.2 (C-1), 117.3 (C-10), 117.1 (C-3a).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3039, 2912, 1663, 1601, 1506, 1445, 1351, 1339, 1305, 1272, 1154, 1127, 760, 733, 688.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 269 [M <sup>+</sup> ] (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 269.0841 (berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 269.0841)
<b>HPLC-Reinheit (Methode e):</b>	98 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)



**1-Ethynyl-9H-pyrido[3,4-*b*]indol (23)** $C_{13}H_8N_2$  $M_r = 192.22 \text{ g/mol}$ 

250 mg (0.946 mmol) (**169**) und 431 mg (3.12 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 10 mL Methanol eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde in 75 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 150 mg (0.780 mmol/ 83 %)

gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 174 °C

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.97 (s, 1H, NH), 8.44 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, 3-H), 8.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 5-H), 7.98 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, 4-H), 7.63 – 7.56 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.39 – 7.26 (m, 1H, 6-H), 3.60 (s, 1H, 2'-H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 140.8 (C-8a), 140.2 (C-3), 138.6 (C-9a), 129.5 (C-7), 129.3 (C-4a), 126.0 (C-1), 122.5 (C-5), 122.1 (C-4b), 121.0 (C-6), 115.7 (C-4), 112.3 (C-8), 82.5 (C-1'), 80.1 (C-2').

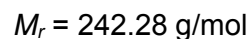
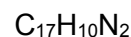
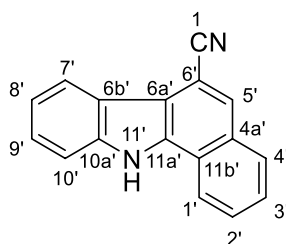
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3438, 3298, 3136, 3054, 1626, 1563, 1501, 1458, 1427, 1390, 1324, 1280, 1253, 1230, 1067, 1013, 914, 879, 845, 825, 733, 668, 627, 596, 568, 513.

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %): 192 (100) [ $\text{M}^+$ ].

**HR-MS (EI):**  $m/z = 192.0683$  (berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_2$ : 192.0688)

**HPLC-Reinheit (Methode c):** > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ )



**11H-Benzo[a]carbazol-6-carbonitril (53)****11H-Benzo[a]carbazol-6-carbonitril (53) via Suzuki-Kupplung mit 2-Formylphenylboronsäure**

300 mg (1.28 mmol) 2-(2-Brom-1H-indol-3-yl)acetonitril (**62**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre zusammen mit 210 mg (1.40 mmol) 2-Formylphenylboronsäure, 27 mg (0.026 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 43 mg (0.10 mmol) SPhos in 3 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 813 mg (3.83 mmol) Kaliumphosphat, gelöst in 1 mL dest. Wasser, zugespritzt. Anschließend wurde 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde in 50 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 155 mg (0.640 mmol/ 50 %)

blassgelber Feststoff

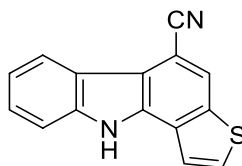
**11H-Benzo[a]carbazol-6-carbonitril (53) via SEM-Entschüttung**

305 mg (0.819 mmol) (**79**) wurden in 2 mL THF gelöst, 2.5 mL (2.5 mmol) einer 1.0 M TBAF-Lösung in THF zugegeben und 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 197 mg (0.813 mmol/ 99 %)



<b>Schmelzpunkt:</b>	255 °C (Lit.: 200 °C Zersetzung [98])
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Aceton-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 11.77 (s, 1H, NH), 8.56 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1.1 Hz, 1H, 1'-H), 8.54 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 7'-H), 8.22 (s, 1H, 5'-H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 0.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.81 (ddd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H, 2'-H), 7.75 – 7.67 (m, 2H, 3'-H, 10'-H), 7.53 (ddd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, 9'-H), 7.39 (ddd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 8'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Aceton-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 140.2 (C-10a'), 136.7 (C-11a'), 131.8 (C-4a'), 130.4 (C-4'), 129.5 (C-2'), 127.6 (C-5'), 127.5 (C-3'), 126.7 (C-9'), 124.0 (C-11b'), 122.8 (C-6b'), 122.6 (C-1'), 121.2 (C-8'), 120.8 (C-7'), 119.5 (CN), 116.0 (C-6a'), 112.7 (C-10'), 103.8 (C-6').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3327, 3055, 2229, 1628, 1562, 1528, 1463, 1374, 1325, 1298, 1217, 731.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 242 (100) [M <sup>+</sup> ].
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 242.0841 (berechnet für C <sub>17</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> : 242.0844)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**10H-Thieno[3,2-a]carbazol-5-carbonitril (64)** $C_{15}H_8N_2S$  $M_r = 248.30 \text{ g/mol}$ **10H-Thieno[3,2-a]carbazol-5-carbonitril (64) via Suzuki-Kupplung mit 2-Formylthiophen-3-boronsäure**

336 mg (1.43 mmol) 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**62**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre zusammen mit 335 mg (2.15 mmol) 2-Formylthiophen-3-boronsäure, 39 mg (0.043 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 71 mg (0.17 mmol) SPhos in 6 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 1.21 g (5.72 mmol) Kaliumphosphat, gelöst in 2 mL dest. Wasser, zugespritzt. Anschließend wurde 18 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde in 50 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 142 mg (0.572 mmol/ 40 %)

gelber Feststoff

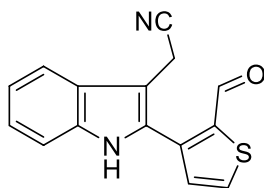
**10H-Thieno[3,2-a]carbazol-5-carbonitril (64) via SEM-Entschüttung**

562 mg (1.49 mmol) (**80**) wurden in 5 mL THF gelöst, 4.5 mL (4.5 mmol) einer 1.0 M TBAF-Lösung in THF zugegeben und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 339 mg (1.37 mmol/ 92 %)

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	272 °C (Zersetzung)
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Aceton-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 11.53 (s, 1H, NH), 8.55 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 8.30 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H, 4'-H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H, 2'-H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 5.5 Hz, 0.8 Hz, 1H, 1'-H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 9'-H), 7.54 (ddd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.2 Hz, 1H, 8'-H), 7.38 (ddd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 7'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, Aceton-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 140.4 (C-9a'), 138.1 (C-3a'), 135.5 (C-10a'), 131.8 (C-2'), 129.4 (C-10b'), 127.2 (C-8'), 122.6 (C-5b'), 121.4 (C-1'), 121.2 (C-6', C-7'), 120.5 (C-4'), 119.8 (CN), 118.1 (C-5a'), 112.7 (C-9'), 101.2 (C-5').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3442, 3327, 2223, 1617, 1551, 1400, 1368, 1324, 1036, 736, 645.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 248 (100) [M <sup>+</sup> ].
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 248.1065 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S: 248.0408)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**2-[2-(2-Formylthiophen-3-yl)-1*H*-indol-3-yl]acetonitril (65)** $C_{15}H_{10}N_2OS$  $M_r = 266.32 \text{ g/mol}$ 

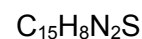
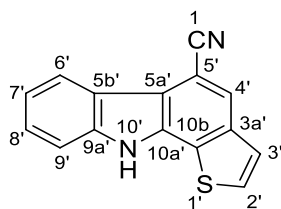
545 mg (2.32 mmol) 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**62**) wurden zusammen mit 470 mg (3.01 mmol) 2-Formylthiophen-3-boronsäure, 48 mg (0.046 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 76 mg (0.19 mmol) SPhos in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen von 5 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 3.02 g (9.27 mmol) Caesiumcarbonat, gelöst in 1.5 mL dest. Wasser, zugespritzt. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 20 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 120 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 9:1).

**Ausbeute:** 150 mg (0.563 mmol/ 24 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	101 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.83 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H, CHO), 9.61 (s, 1H, NH), 7.91 (dd, <i>J</i> = 5.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, 5''-H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 7'-H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H, 4''-H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.28 – 7.24 (m, 1H, 5'-H), 3.89 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 183.0 (CHO), 139.3 (C-2''), 138.4 (C-3''), 135.9 (C-7a'), 135.7 (C-5''), 130.6 (C-4''), 128.6 (C-2'), 127.3 (C-3a'), 124.3 (C-6'), 121.2 (C-5'), 118.6 (C-4'), 117.5 (CN), 111.8 (C-7'), 104.4 (C-3'), 14.1 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3397, 2923, 2247, 1653, 1417, 1340, 1211, 745, 668.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 266 (68) [M <sup>+</sup> ], 237 (100), 226 (78).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 266.0508 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS: 266.0514)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**10*H*-Thieno[2,3-*a*]carbazol-5-carbonitril (66)**

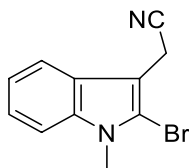
$$M_r = 248.30 \text{ g/mol}$$

300 mg (1.28 mmol) 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**62**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre zusammen mit 219 mg (1.40 mmol) 3-Formylthiophen-2-boronsäure, 39 mg (0.038 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 63 mg (0.15 mmol) SPhos in 4 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 895 mg (4.21 mmol) Kaliumphosphat, gelöst in 1 mL dest. Wasser, zugespritzt. Anschließend wurde 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde in 50 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:2).

**Ausbeute:** 89 mg (0.36 mmol/ 28 %)

gelber Feststoff

<b>Schmelzpunkt:</b>	270 °C (Zersetzung)
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Aceton-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 11.41 (s, 1H, NH), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, 6'-H), 8.17 (s, 1H, 4'-H), 7.83 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H, 3'-H), 7.70 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H, 2'-H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, 9'-H), 7.53 (ddd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, 8'-H), 7.37 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 7.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 7'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, Aceton-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 140.8 (C-9a'), 139.2 (C-10b'), 135.3 (C-3a'), 128.0 (C-10a'), 127.9 (C-3'), 127.4 (C-8'), 126.2 (C-2'), 122.6 (C-5b'), 122.0 (C-4'), 121.3 (C-6', C-7'), 119.8 (CN), 117.8 (C-5a'), 112.7 (C-9'), 101.6 (C-5').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3304, 3101, 3062, 2227, 1607, 1553, 1460, 1375, 1347, 1321, 1289, 1227, 840, 706.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 248 (100) [M <sup>+</sup> ].
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 248.1131 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S: 248.0408)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), 98 % (λ = 254 nm)

**2-(2-Brom-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (69)** $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2$  $M_r = 249.11 \text{ g/mol}$ 

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 500 mg (2.13 mmol) 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**62**) in 4 mL wasserfreiem DMF gelöst, 2.4 mL (2.4 mmol) einer 1.0 M LiHMDS-Lösung in Toluol zugegeben und der Ansatz 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 340 mg (2.40 mmol) Methyljodid zugetropft und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde in 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung aufgenommen und mit dreimal je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 9:1).

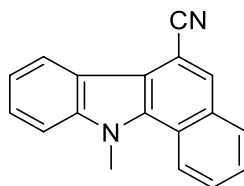
**Ausbeute:** 493 mg (1.98 mmol/ 93 %)

blassgelber Feststoff



---

<b>Schmelzpunkt:</b>	110 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1.2 Hz, 1H, 7'-H), 7.27 (ddd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.19 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H, 5'-H), 3.82 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.77 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 136.9 (C-7a'), 126.0 (C-3a'), 122.8 (C-6'), 120.8 (C-5'), 117.9 (C-4'), 117.2 (CN), 114.6 (C-2'), 109.8 (C-7'), 103.1 (C-3'), 31.8 (CH <sub>3</sub> ), 14.6 (CH <sub>2</sub> CN).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3060, 2948, 2924, 2243, 1920, 1880, 1842, 1614, 1545, 1469, 1429, 1409, 1366, 1331, 1250, 1197, 1163, 1124, 1088, 910, 746.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 250 (39) [M <sup>+</sup> ], 248 (40) [M <sup>+</sup> ], 169 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 247.9949 (berechnet für C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub> : 247.9949)
<b>HPLC-Reinheit (Methode c):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

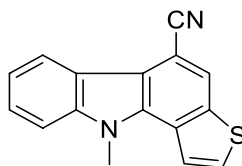
**11-Methyl-11H-benzo[a]carbazol-6-carbonitril (70)** $C_{18}H_{12}N_2$  $M_r = 256.31 \text{ g/mol}$ 

100 mg (0.401 mmol) 2-(2-Brom-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**69**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre zusammen mit 78 mg (0.52 mmol) 2-Formylphenylboronsäure, 7 mg (0.008 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 13 mg (0.032 mmol) SPhos in 3 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 281 mg (1.33 mmol) Kaliumphosphat, gelöst in 1 mL dest. Wasser, zugespritzt. Anschließend wurde 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde in 20 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 9:1).

**Ausbeute:** 83 mg (0.32 mmol/ 81 %)

blassgelber Feststoff

<b>Schmelzpunkt:</b>	165 °C (Lit.: 155 - 156 °C [98])
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.59 – 8.50 (m, 1H, 7'-H), 8.46 (dd, $J$ = 8.5 Hz, 0.9 Hz, 1H, 1'-H), 7.88 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 1.3 Hz, 0.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.73 (s, 1H, 5'-H), 7.64 (ddd, $J$ = 8.5 Hz, 6.9 Hz, 1.4 Hz, 1H, 2'-H), 7.55 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.51 (ddd, $J$ = 8.3 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 9'-H), 7.40 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H, 10'-H), 7.32 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 8'-H), 4.09 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 140.5 (C-10a'), 135.1 (C-11a'), 131.5 (C-4a'), 129.9 (C-4'), 128.1 (C-2'), 127.4 (C-5'), 125.9 (C-9'), 125.8 (C-3'), 123.8 (C-11b'), 122.1 (C-1'), 120.8 (C-6b'), 120.7 (C-7'), 120.5 (C-8'), 119.1 (CN), 115.9 (C-6a'), 109.1 (C-10'), 102.8 (C-6'), 33.8 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3426, 3054, 2938, 2220, 1615, 1558, 1522, 1476, 1429, 1379, 1332, 740, 607.
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 256 (75) [M <sup>+</sup> ], 158 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 256.1016 (berechnet für C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> : 256.1000)
<b>HPLC-Reinheit (Methode d):</b>	98 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**10-Methyl-10H-thieno[3,2-a]carbazol-5-carbonitril (71)** $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$  $M_r = 262.33 \text{ g/mol}$ 

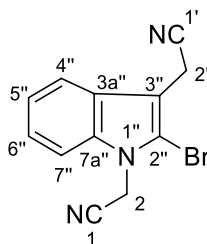
300 mg (1.20 mmol) 2-(2-Brom-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**69**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre zusammen mit 244 mg (1.56 mmol) 2-Formylthiophen-3-boronsäure, 22 mg (0.024 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 39 mg (0.095 mmol) SPhos in 4.5 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 842 mg (3.97 mmol) Kaliumphosphat, gelöst in 1.5 mL dest. Wasser, zugespritzt. Anschließend wurde 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde in 20 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 200 mg (0.762 mmol/ 63 %)

blassgelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	197 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, 6'-H), 7.97 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H, 1'-H), 7.96 (s, 1H, 4'-H), 7.81 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.56 (ddd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H, 8'-H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, 9'-H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 7'-H), 4.13 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 140.5 (C-9a'), 138.4 (C-3a'), 135.6 (C-10a'), 130.0 (C-2'), 128.0 (C-10b'), 126.6 (C-8'), 121.2 (C-5b'), 121.0 (C-6'), 120.9 (C-1'), 120.6 (C-7'), 119.8 (C-4'), 119.5 (CN), 117.6 (C-5a'), 109.5 (C-9'), 100.8 (C-5'), 32.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3431, 3087, 2927, 2217, 1637, 1551, 1472, 1429, 1396, 1369, 1330, 1244, 1116, 739.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 262 (100) [M <sup>+</sup> ], 247 (25).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 262.0567 (berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S: 262.0565)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**2,2'-(2-Brom-1*H*-indol-1,3-diyl)diacetonitril (74)**

$$M_r = 274.12 \text{ g/mol}$$

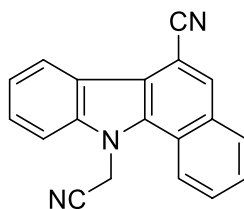
Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 300 mg (1.28 mmol) 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**62**) in 1.5 mL wasserfreiem DMF gelöst, 1.28 mL (1.28 mmol) einer 1.0 M LiHMDS-Lösung in Toluol zugegeben und der Ansatz 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 153 mg (1.28 mmol) 2-Bromacetonitril zugetropft und 12 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde in 15 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung aufgenommen und mit dreimal je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 140 mg (0.511 mmol/ 40 %)

weißer Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	217 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	δ (ppm) = 7.68 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 4''-H), 7.43 – 7.36 (m, 2H, 6''-H, 7''-H), 7.35 – 7.28 (m, 1H, 5''-H), 5.10 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> CN), 3.83 (s, 2H, 3-CH <sub>2</sub> CN).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	δ (ppm) = 135.7 (C-7a''), 126.2 (C-3a''), 124.2 (C-6''), 122.2 (C-5''), 118.3 (C-4''), 116.6 (3''-CH <sub>2</sub> CN), 113.7 (N-CH <sub>2</sub> CN), 113.0 (C-2''), 109.3 (C-7''), 106.2 (C-3''), 32.9 (N-CH <sub>2</sub> CN), 14.4 (3''-CH <sub>2</sub> CN).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3438, 2949, 2248, 1635, 1552, 1456, 1411, 1385, 1364, 1330, 1263, 1200, 1125, 1200, 1032, 903, 744.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 275 (57) [M <sup>+</sup> ], 273 (59) [M <sup>+</sup> ], 194 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 272.9904 (berechnet für C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> BrN <sub>3</sub> : 272.9902)
<b>HPLC-Reinheit (Methode d):</b>	98 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**11-(Cyanomethyl)-11H-benzo[a]carbazol-6-carbonitril (76)** $C_{19}H_{11}N_3$  $M_r = 281.32 \text{ g/mol}$ 

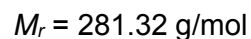
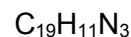
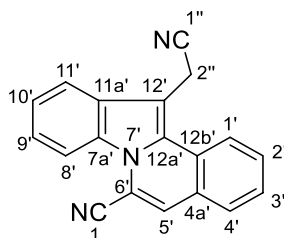
Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 95 mg (0.39 mmol) **53** in 2 mL wasserfreiem DMF gelöst, 0.43 mL (0.43 mmol) einer 1.0 M LiHMDS-Lösung in Toluol zugegeben und der Ansatz 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 52 mg (0.43 mmol) 2-Bromacetonitril zugetropft und 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde in 15 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung aufgenommen und mit dreimal je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 50 mg (0.18 mmol/ 45 %)

weißer Feststoff



<b>Schmelzpunkt:</b>	259 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.72 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H, 7'-H), 8.51 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H, 1'-H), 8.14 (s, 1H, 5'-H), 8.11 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H, 4'-H), 7.85 (ddd, $J$ = 8.4 Hz, 6.9 Hz, 1.4 Hz, 1H, 2'-H), 7.72 – 7.64 (m, 2H, 3'-H, 9'-H), 7.60 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H, 10'-H), 7.50 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 8'-H), 5.62 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 140.4 (C-10a'), 134.7 (C-11a'), 132.1 (C-4a'), 130.7 (C-4'), 129.7 (C-5'), 129.5 (C-2'), 127.3 (C-9'), 126.7 (C-3'), 123.4 (C-11b'), 122.6 (C-8'), 122.1 (C-6b'), 121.6 (C-7'), 121.2 (C-1'), 118.6 (CN), 118.0 (C-6a'), 114.8 (CH <sub>2</sub> CN), 108.9 (C-10'), 103.5 (C-6'), 35.5 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3438, 2222, 1636, 1562, 1527, 1470, 1427, 1380, 1335, 1300, 1260, 1222, 1197, 1172, 1153, 1109, 960, 902, 824, 794, 742, 602.
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %): 281 (100) [M <sup>+</sup> ], 241 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 281.0960 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> : 281.0953)
<b>HPLC-Reinheit (Methode d):</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**12-(Cyanomethyl)indolo[2,1-a]isoquinolin-6-carbonitril (77)**

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 150 mg (0.547 mmol) (**74**) zusammen mit 82 mg (0.55 mmol) 2-Formylphenylboronsäure, 10 mg (0.011 mmol)

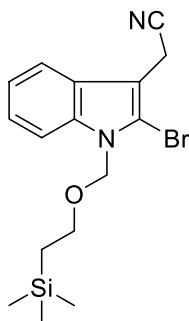
Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) und 18 mg (0.044 mmol) SPhos in 3 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 348 mg (1.64 mmol) Kaliumphosphat, gelöst in 1 mL dest. Wasser, zugespritzt. Anschließend wurde 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung wurde in 50 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und zweimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 2:3). Anschließend wurde aus Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 121 mg (0.430 mmol/ 79 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	274 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, 8'-H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 1'-H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 11'-H), 7.80 – 7.75 (m, 1H, 2'-H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, 3'-H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H, 10'-H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 7.0 Hz, 1.3 Hz, 1H, 9'-H), 7.37 (s, 1H, 5'-H), 4.33 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	δ (ppm) = 131.0 (C-2'), 130.5 (C-12a'), 130.4 (C-7a'), 128.6 (C-3'), 128.3 (C-4'), 128.0 (C-11a'), 127.1 (C-4a' / C-12b'), 126.8 (C-4a' / C-12b'), 124.2 (C-1'), 123.7 (C-10'), 123.3 (C-9'), 123.2 (C-5'), 117.6 (C-11'), 117.2 (CH <sub>2</sub> CN), 115.2 (CN), 112.2 (C-8'), 108.6 (C-6'), 98.8 (C-12'), 14.8 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3431, 2221, 1636, 1481, 1461, 1420, 1328, 1302, 1228, 1205, 1025, 739, 668, 601.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 281 (100) [M <sup>+</sup> ], 280 (53), 255 (20).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 281.0939 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> : 281.0953)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	97 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

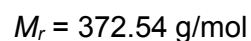
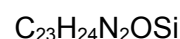
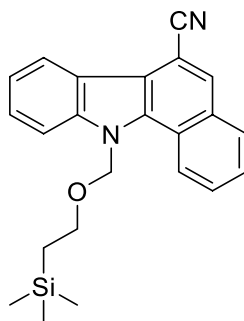
**2-[2-Brom-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1*H*-indol-3-yl]acetonitril (78)** $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{OSi}$  $M_r = 365.35 \text{ g/mol}$ 

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 400 mg (1.70 mmol) 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**62**) in 2 mL wasserfreiem DMF gelöst, 1.70 mL (1.70 mmol) einer 1.0 M LiHMDS-Lösung in Toluol zugegeben und der Ansatz 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 312 mg (1.87 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid zugetropft und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde in 30 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung aufgenommen und mit dreimal je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 576 mg (1.58 mmol/ 93 %)

blassgelbes Öl

<b><math>^1\text{H}</math> NMR (500 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 7.65 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.49 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H, 7'-H), 7.30 (dd, $J$ = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.24 (dd, $J$ = 8.0 Hz, 7.2 Hz, 1H, 5'-H), 5.57 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 3.83 (s, 2H, CH <sub>2</sub> CN), 3.58 – 3.53 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 0.93 – 0.88 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), -0.04 (s, 9H, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b><math>^{13}\text{C}</math> NMR (125 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 137.0 (C-7a'), 126.5 (C-3a'), 123.4 (C-6'), 121.5 (C-5'), 118.0 (C-4'), 117.0 (CH <sub>2</sub> CN), 113.9 (C-2'), 110.5 (C-7'), 104.9 (C-3'), 73.8 (N-CH <sub>2</sub> ), 66.3 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 17.9 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 14.6 (CH <sub>2</sub> CN), -1.3 (Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3056, 2952, 2895, 2249, 1614, 1551, 1454, 1412, 1381, 1355, 1340, 1321, 1248, 1210, 1161, 1135, 1082, 1020, 970, 938, 917, 859, 836, 788, 743, 694.
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %): 365 (36) [M <sup>+</sup> ], 363 (35) [M <sup>+</sup> ], 308 (74), 306 (71), 249 (44), 247 (44), 209 (47), 207 (48), 71 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 364.0611 (berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> OSi: 364.0607)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	98 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**11-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-11H-benzo[a]carbazol-6-carbonitril (79)**

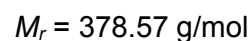
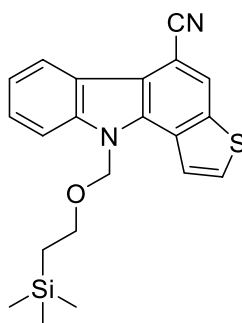
500 mg (1.37 mmol) (**78**) wurden zusammen mit 226 mg (1.51 mmol) 2-Formylphenylboronsäure, 25 mg (0.027 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) und 45 mg (0.11 mmol) SPhos in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen von 6 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde das Reaktionsgemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 872 mg (4.11 mmol) Kaliumphosphat, gelöst in 2 mL dest. Wasser, zugespritzt. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 30 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 115 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 80 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 4:1).

**Ausbeute:** 366 mg (0.982 mmol/ 72 %)

weißer Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	144 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.83 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H, 1'-H), 8.71 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H, 7'-H), 8.11 – 8.07 (m, 1H, 5'-H), 8.06 – 8.01 (m, 1H, 4'-H), 7.76 (ddd, $J$ = 8.5 Hz, 6.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, 2'-H), 7.69 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H, 10'-H), 7.63 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.59 (ddd, $J$ = 8.3 Hz, 7.1 Hz, 1.2 Hz, 1H, 9'-H), 7.43 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 8'-H), 5.99 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 3.85 – 3.78 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 1.04 – 0.98 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), -0.05 (s, 9H, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 141.4 (C-10a'), 136.0 (C-11a'), 131.9 (C-4a'), 129.8 (C-5'), 129.0 (C-2'), 128.9 (C-4'), 126.5 (C-9'), 126.3 (C-3'), 124.0 (C-11b'), 123.8 (C-1'), 121.8 (C-6b'), 121.5 (C-8'), 121.2 (C-7'), 119.1 (CN), 117.4 (C-6a'), 109.4 (C-10'), 103.1 (C-6'), 74.4 (N-CH <sub>2</sub> ), 66.5 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 18.2 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si'), -1.3 (Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3427, 3070, 3054, 2950, 2918, 2883, 2225, 1621, 1562, 1470, 1365, 1243, 1197, 1084, 917, 860, 834, 749, 741.
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %): 372 (65) [M <sup>+</sup> ], 314 (100), 255 (60), 242 (40).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 372.1657 (berechnet für C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OSi: 372.1658)
<b>HPLC-Reinheit (Methode e):</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**10-[[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl]-10*H*-thieno[3,2-*a*]carbazol-5-carbonitril (80)**

576 mg (1.58 mmol) **78** wurden zusammen mit 271 mg (1.73 mmol) 2-Formylthiophen-3-boronsäure, 29 mg (0.032 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) und 52 mg (0.13 mmol) SPhos in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen von 6 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde das Reaktionsgemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 1.00 g (4.73 mmol) Kaliumphosphat, gelöst in 2 mL dest. Wasser, zugespritzt. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 30 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 115 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 4:1).

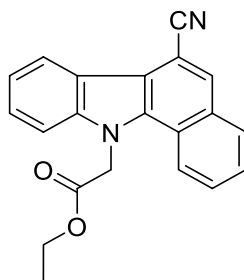
**Ausbeute:** 403 mg (1.07 mmol/ 68 %)

weißer Feststoff



---

<b>Schmelzpunkt:</b>	80 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.69 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 6'-H), 8.09 (s, 1H, 4'-H), 8.05 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H, 1'-H), 7.78 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, 9'-H), 7.58 (ddd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H, 8'-H), 7.41 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 7'-H), 5.93 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 3.69 – 3.62 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 0.96 – 0.88 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), -0.10 (s, 9H, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 140.5 (C-9a'), 138.4 (C-3a'), 135.2 (C-10a'), 129.9 (C-2'), 128.2 (C-10b'), 126.8 (C-8'), 122.1 (C-1'), 121.7 (C-5b'), 121.5 (C-6'), 121.3 (C-7'), 120.9 (C-4'), 119.2 (CN), 118.7 (C-5a'), 109.1 (C-9'), 100.7 (C-5'), 73.5 (N-CH <sub>2</sub> ), 66.4 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 18.0 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), -1.3 (Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3422, 3090, 3055, 2950, 2911, 2875, 2218, 1589, 1554, 1477, 1468, 1440, 1363, 1330, 1288, 1244, 1199, 1162, 1119, 1090, 1073, 980, 915, 859, 838, 739, 710, 645, 597.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 378 (65) [M <sup>+</sup> ], 320 (100), 261 (80).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 378.1219 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> OSSi: 378.1222)
<b>HPLC-Reinheit (Methode d):</b>	97 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**2-(6-Cyano-11H-benzo[a]carbazol-11-yl)essigsäureethylester (81)** $C_{21}H_{16}N_2O_2$  $M_r = 328.37 \text{ g/mol}$ 

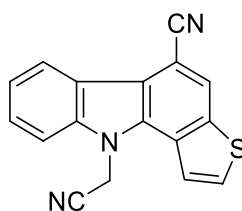
Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 95 mg (0.39 mmol) (**53**) in 2 mL wasserfreiem DMF gelöst, 0.43 mL (0.43 mmol) einer 1.0 M LiHMDS-Lösung in Toluol zugegeben und der Ansatz 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 92 mg (0.43 mmol) 2-Iodessigsäureethylester zugetropft und 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde in 15 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung aufgenommen und mit dreimal je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 105 mg (0.320 mmol/ 82 %)

weißer Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	198 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.72 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 7''-H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, 1''-H), 8.07 – 8.02 (m, 2H, 4''-H, 5''-H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, 2''-H), 7.63 – 7.56 (m, 2H, 3''-H, 9''-H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, 10''-H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, 8''-H), 5.46 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 4.28 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 168.6 (CO), 141.0 (C-10a''), 135.3 (C-11a''), 131.9 (C-4a''), 130.4 (C-4''), 128.7 (C-2''), 128.6 (C-5''), 126.6 (C-9''), 126.1 (C-3''), 123.8 (C-11b''), 121.6 (C-6b''), 121.5 (C-8''), 121.4 (C-1''), 121.2 (C-7''), 119.0 (CN), 117.2 (C-6a''), 109.0 (C-10''), 103.5 (C-6''), 62.3 (O-CH <sub>2</sub> ), 48.4 (N-CH <sub>2</sub> ), 14.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3426, 3057, 2978, 2229, 1742, 1617, 1560, 1522, 1473, 1429, 1389, 1374, 1337, 1209, 1158, 1099, 1018, 967, 899, 875, 756, 738, 494.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 328 (45) [M <sup>+</sup> ], 255 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 328.1213 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 328.1212)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	98 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

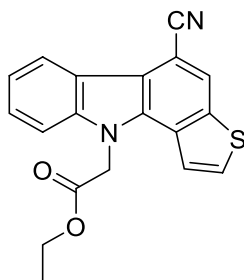
**10-(Cyanomethyl)-10H-thieno[3,2-a]carbazol-5-carbonitril (82)** $C_{17}H_9N_3S$  $M_r = 287.34 \text{ g/mol}$ 

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 100 mg (0.403 mmol) **64** in 2 mL wasserfreiem DMF gelöst, 0.44 mL (0.44 mmol) einer 1.0 M LiHMDS-Lösung in Toluol zugegeben und der Ansatz 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 74 mg (0.44 mmol) 2-Iodacetonitril zugetropft und 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde in 15 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung aufgenommen und mit dreimal je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Aceton 4:1). Anschließend wurde aus Ethanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 56 mg (0.20 mmol/ 48 %)

blassgelber Feststoff

<b>Schmelzpunkt:</b>	273 °C (Zersetzung)
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.60 (s, 1H, 4'-H), 8.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, 6'-H), 8.38 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H, 1'-H), 8.35 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H, 2'-H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, 9'-H), 7.72 – 7.64 (m, 1H, 8'-H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, 7'-H), 6.17 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 139.1 (C-9a'), 138.4 (C-3a'), 133.5 (C-10a'), 132.7 (C-2'), 127.3 (C-10b'), 127.0 (C-8'), 121.8 (C-4'), 121.6 (C-7'), 120.7 (C-1, C-5b'), 119.9 (C-6'), 118.7 (CN), 117.4 (C-5a'), 116.5 (CH <sub>2</sub> CN), 110.4 (C-9'), 99.2 (C-5'), 33.4 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3426, 2217, 1617, 1592, 1554, 1480, 1468, 1441, 1399, 1366, 1341, 1331, 1297, 1254, 1205, 1162, 1122, 1094, 1028, 916, 893, 741, 710, 647, 599.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 287 (80) [M <sup>+</sup> ], 247 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 287.0519 (berechnet für C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S: 287.0517)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	98 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**2-(5-Cyano-10*H*-thieno[3,2-*a*]carbazol-10-yl)essigsäureethylester (83)** $C_{19}H_{14}N_2O_2S$  $M_r = 334.39 \text{ g/mol}$ 

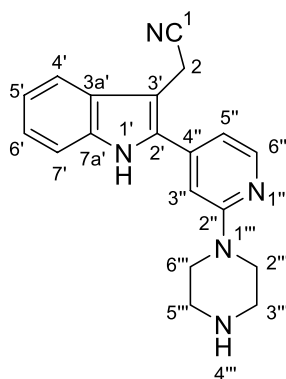
Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 100 mg (0.403 mmol) **64** in 2 mL wasserfreiem DMF gelöst, 0.44 mL (0.44 mmol) einer 1.0 M LiHMDS-Lösung in Toluol zugegeben und der Ansatz 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 95 mg (0.44 mmol) 2-Iodessigsäureethylester zugetropft und 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde in 15 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung aufgenommen und mit dreimal je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 128 mg (0.383 mmol/ 95 %)

blassgelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	210 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.69 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, 6''-H), 8.06 (s, 1H, 4''-H), 7.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H, 2''-H), 7.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H, 1''-H), 7.58 (ddd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, 8''-H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, 9''-H), 7.41 (ddd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 7''-H), 5.32 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 4.23 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 168.4 (CO), 140.1 (C-9a''), 138.5 (C-3a''), 135.1 (C-10a''), 130.3 (C-2''), 127.4 (C-10b''), 126.8 (C-8''), 121.6 (C-5b''), 121.5 (C-6''), 121.3 (C-7''), 120.5 (C-4''), 119.7 (CN), 119.1 (C-1''), 118.5 (C-5a''), 108.8 (C-9''), 101.0 (C-5''), 62.3 (O-CH <sub>2</sub> ), 46.9 (N-CH <sub>2</sub> ), 14.3 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3441, 3093, 2967, 2220, 1741, 1551, 1471, 1443, 1433, 1406, 1373, 1333, 1295, 1208, 1166, 1123, 1096, 1028, 971, 920, 910, 837, 744, 714, 647.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 334 (40) [M <sup>+</sup> ], 261 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 334.0774 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S: 334.0776)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	98 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**2-(2-(2-(Piperazin-1-yl)pyridin-4-yl)-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (84)** $C_{19}H_{19}N_5$  $M_r = 317.40 \text{ g/mol}$ 

200 mg (0.851 mmol) 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**62**) wurden zusammen mit 271 mg (0.937 mmol) 2-(Piperazin-1-yl)pyridin-4-boronsäurepinacolester und 98 mg (0.085 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 2 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 9:1).

**Ausbeute:** 121 mg (0.381 mmol/ 45 %)

gelber Feststoff



**Schmelzpunkt:** 243 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H NMR**

**(500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CD<sub>3</sub>OD = 3:1):** δ (ppm) = 8.24 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H, 6''-H), 7.67 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.46 (dd, *J* = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.26 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.18 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.90 (dd, *J* = 1.4 Hz, 0.8 Hz, 1H, 3''-H), 6.88 (dd, *J* = 5.2 Hz, 1.4 Hz, 1H, 5''-H), 3.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CN), 3.70 – 3.61 (m, 4H, 2'''-H, 6'''-H), 3.09 – 2.99 (m, 4H, 3'''-H, 5'''-H).

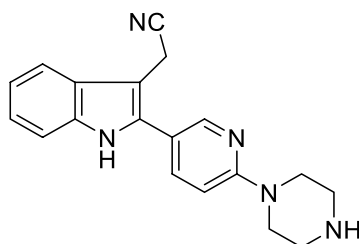
**<sup>13</sup>C NMR**

**(125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CD<sub>3</sub>OD = 3:1):** δ (ppm) = 160.3 (C-2''), 149.0 (C-6''), 141.8 (C-4''), 136.8 (C-7a'), 134.8 (C-2'), 128.1 (C-3a'), 123.9 (C-6'), 120.8 (C-5'), 119.0 (CN), 118.8 (C-4'), 113.3 (C-5''), 112.2 (C-7'), 106.7 (C-3'''), 102.6 (C-3'), 45.4 (C-2''', C-6'''), 45.1 (C-3''', C-5'''), 14.3 (CH<sub>2</sub>CN).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3405, 2921, 2842, 2245, 1603, 1543, 1483, 1450, 1344, 1303, 1237, 1148, 990, 934, 843, 744.

**MS (EI):** *m/z* (rel. Int. in %): 317 (20) [M<sup>+</sup>], 275 (40), 262 (58), 249 (100).

**HR-MS (EI):** *m/z* = 317.1640 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>: 317.1640)

**2-{2-[6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-1*H*-indol-3-yl}acetonitril (85)** $C_{19}H_{19}N_5$  $M_r = 317.40 \text{ g/mol}$ 

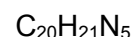
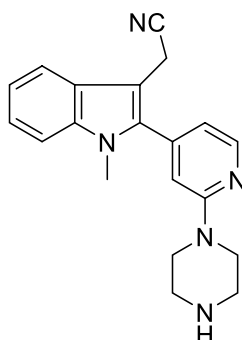
200 mg (0.851 mmol) 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**62**) wurden zusammen mit 271 mg (0.937 mmol) 6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-boronsäurepinacolester und 98 mg (0.085 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 2 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 9:1).

**Ausbeute:** 108 mg (0.340 mmol/ 40 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	195 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 11.50 (s, 1H, NH), 8.41 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H, 2''-H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2.6 Hz, 1H, 4''-H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.15 (ddd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.09 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, 5''-H), 4.13 (s, 2H, CH <sub>2</sub> CN), 3.58 – 3.50 (m, 4H, 2'''-H, 6'''-H), 2.88 – 2.79 (m, 4H, 3'''-H, 5'''-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 158.3 (C-6''), 146.8 (C-2''), 136.8 (C-4''), 135.7 (C-7a'), 133.8 (C-2'), 127.7 (C-3a'), 121.8 (C-6'), 119.4 (C-5', CN), 117.9 (C-4'), 116.5 (C-3''), 111.3 (C-7'), 106.8 (C-5''), 99.4 (C-3'), 45.2 (C-2''', C-6'''), 45.1 (C-3''', C-5'''), 13.1 (CH <sub>2</sub> CN).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3416, 3300, 3136, 3101, 3058, 2948, 2927, 2888, 2849, 2244, 1608, 1564, 1488, 1451, 1398, 1326, 1311, 1254, 1160, 1115, 914, 820, 750.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 317 (35) [M <sup>+</sup> ], 278 (60) 275 (65), 262 (55), 248 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 317.1636 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> : 317.1640)

**2-{1-Methyl-2-[2-(piperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-1*H*-indol-3-yl}acetonitril (86)**

$$M_r = 331.42 \text{ g/mol}$$

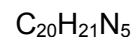
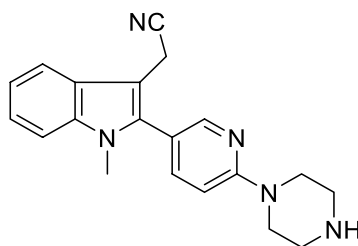
200 mg (0.851 mmol) (**69**) wurden zusammen mit 271 mg (0.937 mmol) 2-(Piperazin-1-yl)pyridin-4-boronsäurepinacolester und 98 mg (0.085 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 2 mL einer 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 9:1).

**Ausbeute:** 177 mg (0.534 mmol/ 63 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	150 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.30 (dd, $J$ = 5.0 Hz, 0.8 Hz, 1H, 6'-H), 7.69 (dt, $J$ = 7.9 Hz, 1.0 Hz, 1H, 4-H), 7.42 (dt, $J$ = 8.2 Hz, 1.0 Hz, 1H, 7-H), 7.33 (ddd, $J$ = 8.2 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.23 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5-H), 6.67 – 6.66 (m, 1H, 3'-H), 6.64 (dd, $J$ = 5.0 Hz, 1.3 Hz, 1H, 5'-H), 3.76 (s, 2H, CH <sub>2</sub> CN), 3.66 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 3.64 – 3.61 (m, 4H, 2''-H, 6''-H), 3.07 – 2.98 (m, 4H, 3''-H, 5''-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 160.1 (C-2''), 148.9 (C-6''), 140.1 (C-4''), 138.1 (C-2'), 137.8 (C-7a'), 126.7 (C-3a'), 123.3 (C-6'), 120.7 (C-5'), 118.8 (CN), 118.7 (C-4'), 114.7 (C-5''), 110.4 (C-7'), 108.5 (C-3''), 102.3 (C-3'), 45.8 (C-2''', C-6'''), 45.7 (C-3''', C-5'''), 31.5 (NCH <sub>3</sub> ), 14.1 (CH <sub>2</sub> CN).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3422, 3053, 2944, 2838, 2244, 1670, 1603, 1563, 1534, 1468, 1441, 1364, 1304, 1247, 1226, 1156, 1014, 987, 828, 743.
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %): 331 (20) [M <sup>+</sup> ], 289 (40), 275 (40), 263 (100), 248 (25).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 331.1797 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> : 331.1797)

**2-{1-Methyl-2-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-1*H*-indol-3-yl}acetonitril (87)**

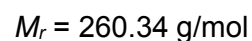
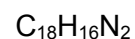
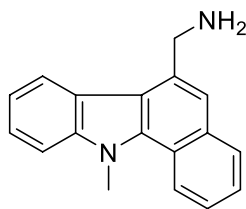
$$M_r = 331.42 \text{ g/mol}$$

200 mg (0.851 mmol) (**69**) wurden zusammen mit 271 mg (0.937 mmol) 6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-boronsäurepinacolester und 98 mg (0.085 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 2 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 9:1).

**Ausbeute:** 200 mg (0.603 mmol/ 71 %)

gelber Feststoff

<b>Schmelzpunkt:</b>	160 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.20 (dd, $J$ = 2.5 Hz, 0.8 Hz, 1H, 2'-H), 7.67 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H, 4-H), 7.54 (dd, $J$ = 8.7 Hz, 2.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.39 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (ddd, $J$ = 8.2 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.21 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5-H), 6.82 (dd, $J$ = 8.8 Hz, 0.8 Hz, 1H, 5'-H), 3.73 (s, 2H, CH <sub>2</sub> CN), 3.73 – 3.70 (m, 4H, 2''-H, 6''-H), 3.61 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 3.12 – 3.04 (m, 4H, 3''-H, 5''-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 159.3 (C-6''), 149.7 (C-2''), 139.7 (C-4''), 137.6 (C-7a'), 137.2 (C-2'), 126.8 (C-3a'), 122.8 (C-6'), 120.5 (C-5'), 118.8 (CN), 118.4 (C-4'), 115.6 (C-3''), 110.2 (C-7'), 106.8 (C-5''), 102.1 (C-3'), 45.4 (C-2''', C-6'''), 45.3 (C-3''', C-5'''), 31.2 (NCH <sub>3</sub> ), 14.2 (CH <sub>2</sub> CN).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3424, 2940, 2843, 2460, 2244, 1606, 1566, 1493, 1468, 1433, 1409, 1356, 1312, 1249, 1153, 1013, 939, 823, 743, 532.
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %): 331 (35) [M <sup>+</sup> ], 288 (50), 276 (45), 263 (40), 262 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 331.1793 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> : 331.1797)

**(11-Methyl-11H-benzo[a]carbazol-6-yl)methanamin (95)**

310 mg (1.21 mmol) (**70**) und 576 mg (2.42 mmol)  $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  wurden in einem Gemisch von 25 mL Methanol und 10 mL THF suspendiert. Anschließend wurden 467 mg (12.3 mmol) Natriumborhydrid langsam zugegeben und das Gemisch 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 20 mL wässrige 2 N Salzsäure zugegeben, nach weiteren 15 min Rühren die organischen Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mit wässriger 2 N Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Daraufhin wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

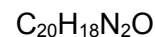
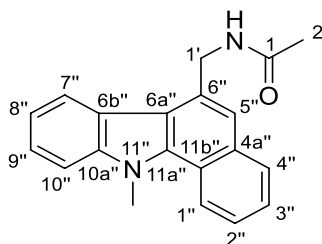
**Ausbeute:** 215 mg (0.826 mmol/ 68 %)

blassgelber Feststoff



---

<b>Schmelzpunkt:</b>	170 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.70 (dd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H, 1'-H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, 7'-H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.60 – 7.58 (m, 2H, 5'-H, 10'-H), 7.58 – 7.48 (m, 3H, 2'-H, 3'-H, 9'-H), 7.31 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 8'-H), 4.53 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.35 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 1.65 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 141.2 (C-10a'), 137.8 (C-6'), 136.3 (C-11a'), 133.8 (C-4a'), 129.2 (C-4'), 125.3 (C-3'), 125.0 (C-2'), 124.6 (C-9'), 122.6 (C-1', C-6b', C-7'), 122.0 (C-11b'), 120.0 (C-8'), 117.9 (C-5'), 117.1 (C-6a'), 109.5 (C-10'), 45.7 (CH <sub>2</sub> ), 34.5 (NCH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3442, 3047, 2924, 1474, 1465, 1429, 1403, 1332, 1290, 1280, 1247, 1161, 1104, 1026, 895, 867, 737.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 132 (100), 260 (85) [M <sup>+</sup> ], 256 (56), 244 (50), 232 (40), 218 (30), 149 (38), 137 (46).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 260.1315 (berechnet für C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> : 260.1313)
<b>HPLC-Reinheit (Methode c):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

***N*-((11-methyl-11*H*-benzo[*a*]carbazol-6-yl)methyl)acetamid (100)**

$$M_r = 302.38 \text{ g/mol}$$

555 mg (0.217 mmol) (**70**) und 1.03 g (4.33 mmol)  $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  wurden in einem Gemisch von 90 mL Methanol und 35 mL THF suspendiert. Anschließend wurden 819 mg (22.1 mmol) Natriumborhydrid langsam zugegeben und das Gemisch 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 10 mL wässrige 2 N Salzsäure zugegeben, nach weiteren 15 min Rühren die organischen Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mit wässriger 2 N Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Daraufhin wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand (560 mg) wurde in 40 mL Toluol suspendiert und 0.544 mg (5.38 mmol) Triethylamin zugegeben. Anschließend wurde unter starkem Rühren tropfenweise eine Lösung von 255 mg (5.38 mmol) Triphosgen, gelöst in 5 mL Toluol, zugegeben. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur wurden zur gebildeten Suspension 0.75 mL Bromwasserstoffsäure (40 % in Eisessig) zugegeben und weitere 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit wässriger 2 N Natronlauge neutralisiert, in 100 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 1:1).

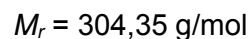
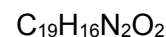
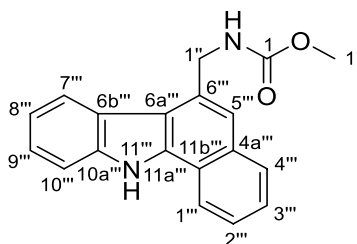
**Ausbeute:** 131 mg (0.433 mmol/ 20 %)

weißer Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	250 °C (Zersetzung)
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.85 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1.4 Hz, 1H, 1''-H), 8.52 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H, NH), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, 7''-H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, 4''-H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, 10''-H), 7.63 (ddd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 6.9 Hz, 1.7 Hz, 1H, 2''-H), 7.61 – 7.57 (m, 1H, 3''-H), 7.56 (s, 1H, 5''-H), 7.52 (ddd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 7.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, 9''-H), 7.29 (ddd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, 8''-H), 4.98 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.45 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 1.99 (s, 3H, COCH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 169.5 (CO), 140.4 (C-10a''), 135.3 (C-11a''), 132.6 (C-4a''), 132.0 (C-6''), 128.6 (C-4''), 125.2 (C-2''/ C-3''), 125.1 (C-2''/ C-3''), 124.4 (C-9''), 122.5 (C-1''), 121.9 (C-7''), 121.6 (C-6b''), 121.3 (C-11b''), 119.7 (C-8''), 118.2 (C-5''), 116.2 (C-6a''), 109.8 (C-10''), 41.8 (CH <sub>2</sub> ), 34.1 (NCH <sub>3</sub> ), 22.6 (COCH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3425, 3294, 3051, 2927, 1638, 1534, 1478, 1430, 1376, 1333, 738.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 303 (22), 302 (100) [M <sup>+</sup> ], 259 (30), 217 (30).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 302.1406 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O: 302.1419)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**[(11*H*-Benzo[*a*]carbazol-6-yl)methyl]carbaminsäuremethylester (101)**



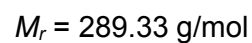
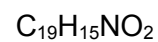
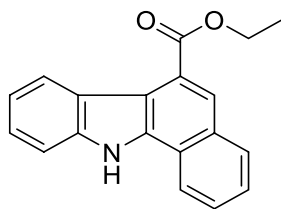
525 mg (0.217 mmol) (**53**) und 1.03 g (4.33 mmol)  $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  wurden in einem Gemisch von 90 mL Methanol und 35 mL THF suspendiert. Anschließend wurden 819 mg (22.1 mmol) Natriumborhydrid langsam zugegeben und das Gemisch 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 10 mL wässrige 2 N Salzsäure zugegeben, nach weiteren 15 min Rühren die organischen Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mit wässriger 2 N Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Daraufhin wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand (310 mg) wurde in 40 mL Toluol suspendiert und 0.318 mg (3.15 mmol) Triethylamin zugegeben. Anschließend wurde unter starkem Rühren tropfenweise eine Lösung von 150 mg (0.503 mmol) Triphosgen, gelöst in 5 mL Toluol, zugegeben. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur wurden zur gebildeten Suspension 0.44 mL Bromwasserstofflösung (40 % in Eisessig) zugegeben und weitere 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit wässriger 2 N Natronlauge neutralisiert, in 100 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 2:1).

**Ausbeute:** 60 mg (0.22 mmol/ 10 %)

weißer Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	178 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.31 (s, 1H, NH), 8.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, 1''''-H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, 7''''-H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, 4''''-H), 7.87 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H, NHCO), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, 10''''-H), 7.62 (ddd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 2''''-H), 7.55 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 3''''-H), 7.47 (s, 1H, 5''''-H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 7.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 9''''-H), 7.27 – 7.23 (m, 1H, 8''''-H), 4.94 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.64 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = δ 157.1 (CO), 138.8 (C-10a'''), 135.5 (C-11a'''), 132.9 (C-6'''), 131.4 (C-4a'''), 128.1 (C-4'''), 125.5 (C-3'''), 125.1 (C-2'''), 124.2 (C-9'''), 122.7 (C-6b'''), 121.9 (C-7'''), 121.6 (C-1'''), 120.4 (C-11b'''), 119.4 (C-8'''), 116.0 (C-5'''), 115.1 (C-6a'''), 111.4 (C-10'''), 51.6 (CH <sub>3</sub> ), 43.2 (CH <sub>2</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3412, 3330, 3054, 2927, 1708, 1629, 1528, 1461, 1443, 1377, 1293, 1242, 1156, 745, 576.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 304 (100) [M <sup>+</sup> ], 272 (82), 230 (86).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 304.1208 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O: 304,1212)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), 95 % (λ = 254 nm)

**11H-Benzo[a]carbazol-6-carbonsäureethylester (105)**

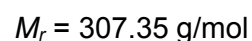
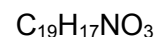
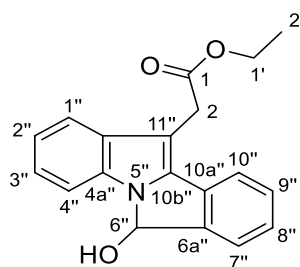
160 mg (0.381 mmol) **110** wurden in 1 mL THF gelöst, 1.20 mL (1.20 mmol) einer 1.0 M TBAF-Lösung in THF zugegeben und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum eingengt und mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:4).

**Ausbeute:** 109 mg (0.377 mmol/ 99 %)

blassgelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	111 °C (Lit: 107 - 109 °C [98])
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.95 (s, 1H, NH), 8.81 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 7''-H), 8.31 (s, 1H, 5''-H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 1''-H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, 4''-H), 7.65 (ddd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 6.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, 2''-H), 7.60 – 7.54 (m, 2H, 3''-H, 10''-H), 7.45 (ddd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 9''-H), 7.31 (ddd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 8''-H), 4.60 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1.54 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 168.2 (CO), 139.0 (C-10a''), 136.0 (C-11a''), 130.8 (C-4a''), 130.1 (C-4''), 127.8 (C-2''), 126.1 (C-3''), 125.5 (C-9''), 125.0 (C-6''), 124.8 (C-7''), 124.6 (C-5''), 123.2 (C-6b''), 122.7 (C-11b''), 120.5 (C-1''), 120.3 (C-8''), 115.8 (C-6a''), 110.9 (C-10''), 61.4 (CH <sub>2</sub> ), 14.6 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3459, 3354, 3053, 2924, 2853, 1675, 1627, 1459, 1364, 1325, 1307, 1267, 1239, 1209, 1159, 1127, 1021, 887, 785, 769, 734, 626, 538.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 289 (100) [M <sup>+</sup> ], 261 (52), 216 (49).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 289.1096 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> : 289.1103)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(±)-2-(6-Hydroxy-6*H*-isoindolo[2,1-*a*]indol-11-yl)essigsäureethylester (106)**

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 500 mg (1.77 mmol) 2-(2-Brom-1*H*-indol-3-yl)essigsäureethylester (**103**) zusammen mit 292 mg (1.95 mmol) 2-Formylphenylboronsäure, 32 mg (0.035 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) und 58 mg (0.14 mmol) SPhos in 9 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 1.24 g (5.85 mmol) Kaliumphosphat, gelöst in 3 mL dest. Wasser, zugespritzt. Anschließend wurde 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde in 100 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

**Ausbeute:** 245 mg (0.797 mmol/ 45 %)

weißer Feststoff

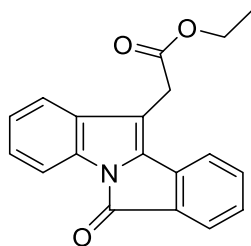


---

<b>Schmelzpunkt:</b>	154 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 7.75 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H, 10''-H), 7.62 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H, 1''-H), 7.57 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H, 7''-H), 7.51 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H, 4''-H), 7.44 (td, $J$ = 7.6 Hz, 0.9 Hz, 1H, 9''-H), 7.32 (td, $J$ = 7.5 Hz, 1.0 Hz, 1H, 8''-H), 7.22 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 7.2 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3''-H), 7.14 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 7.2 Hz, 1.0 Hz, 1H, 2''-H), 6.44 (d, $J$ = 12.1 Hz, 1H, 6''-H), 4.12 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> ), 3.92 (s, 2H, 11-CH <sub>2</sub> CO), 2.57 (d, $J$ = 12.1 Hz, 1H, OH), 1.22 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 171.4 (CO), 144.6 (C-6a''), 138.5 (C-10b''), 133.9 (C-4a''), 133.0 (C-11a''), 132.0 (C-10a''), 130.1 (C-9''), 127.7 (C-8''), 124.6 (C-7''), 123.0 (C-3''), 121.3 (C-10''), 120.3 (C-2''), 119.8 (C-1''), 110.2 (C-4''), 101.3 (C-11''), 81.2 (C-6''), 61.0 (O-CH <sub>2</sub> ), 30.8 (11-CH <sub>2</sub> CO), 14.2 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3295, 3047, 2978, 2926, 1727, 1614, 1450, 1366, 1329, 1312, 1269, 1244, 1203, 1175, 1139, 1111, 1040, 1016, 830, 767, 738, 534, 487.
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %): 307 (36) [M <sup>+</sup> ], 234 (100), 206 (26).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 307.1204 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> : 307.1208)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	98 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**2-(6-Oxo-6*H*-isoindolo[2,1-*a*]indol-11-yl)essigsäureethylester (107)**

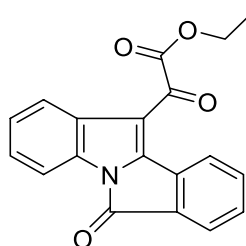
**2-Oxo-2-(6-Oxo-6*H*-isoindolo[2,1-*a*]indol-11-yl)essigsäureethylester (108)**



**(107)**

$C_{19}H_{15}NO_3$

$M_r = 305.33 \text{ g/mol}$



**(108)**

$C_{19}H_{13}NO_4$

$M_r = 319.32 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 150 mg (0.488 mmol) **106** in 10 mL Chloroform wurden 743 mg (8.54 mmol)  $MnO_2$  gegeben und bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum eingengt und mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:3).

Elutionsreihenfolge:

1. **107**,  $R_f$ : 0.38
2. **108**,  $R_f$ : 0.54

**107:**

**Ausbeute:** 139 mg (0.454 mmol/ 93 %)

blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 141 °C

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 4''-H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 7''-H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 10''-H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 9''-H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 1''-H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 8''-H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 3''-H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 2''-H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 2H, 11-CH<sub>2</sub>CO), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 169.8 (C-1), 162.4 (N-CO), 136.2 (C-10b''), 134.6 (C-10a''), 134.5 (C-11a''), 133.9 (C-6a''), 133.7 (C-9''), 133.4 (C-4a''), 128.7 (C-8''), 126.7 (C-3''), 125.4 (C-7''), 123.8 (C-2''), 121.7 (C-10''), 120.4 (C-1''), 113.4 (C-4''), 111.3 (C-11''), 61.4 (O-CH<sub>2</sub>), 31.0 (C-2), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3441, 3055, 2958, 2926, 2855, 1738, 1633, 1611, 1448, 1388, 1364, 1330, 1315, 1247, 1196, 1182, 1146, 1125, 1087, 1040, 752, 697, 502.

**MS (EI):** *m/z* (rel. Int. in %): 305 (32) [M<sup>+</sup>], 232 (100).

**HR-MS (EI):** *m/z* = 305.1062 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: 305.1052)

**HPLC-Reinheit (Methode b):** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**108:**

**Ausbeute:** 9 mg (0.03 mmol/ 6 %)

gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 177 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 10''-H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 4''-H), 7.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 7''-H), 7.68 – 7.60 (m, 2H, 1''-H, 9''-H), 7.49 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.0 Hz, 1H, 8''-H), 7.38 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.4 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3''-H), 7.30 – 7.24 (m, 1H, 2''-H), 4.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 182.1 (C-2), 164.7 (C-1), 163.1 (C-6''), 146.1 (C-10b''), 135.3 (C-9''), 133.3 (C-6a'', C-10a''), 133.0 (C-4a''), 131.5 (C-8''), 130.2 (C-11a''), 127.4 (C-3''), 126.4 (C-10''), 125.9 (C-7''), 125.2 (C-2''), 121.7 (C-1''), 113.7 (C-4''), 113.2 (C-11''), 62.9 (CH<sub>2</sub>), 14.2 (CH<sub>3</sub>).

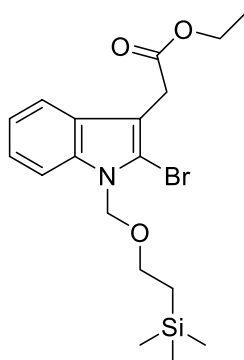
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3429, 2924, 1756, 1733, 1659, 1560, 1443, 1360, 1324, 1252, 1175, 1132, 1105, 1062, 886, 753, 665, 496.

**MS (EI):** *m/z* (rel. Int. in %): 319 (14) [M<sup>+</sup>], 246 (100), 190 (46).

**HR-MS (EI):** *m/z* = 319.0837 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: 319.0845)

**HPLC-Reinheit (Methode b):** > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)



**2-{2-Brom-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1H-indol-3-yl}essigsäureethylester (109)** $C_{18}H_{26}BrNO_3Si$  $M_r = 412.40 \text{ g/mol}$ 

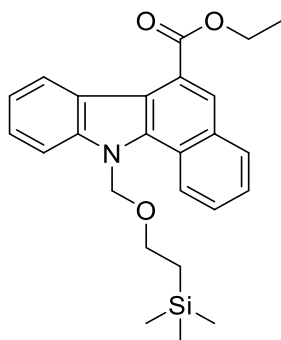
Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 500 mg (1.77 mmol)

2-(2-Brom-1H-indol-3-yl)essigsäureethylester (**103**) in 3 mL wasserfreiem DMF gelöst, 1.80 mL (1.80 mmol) einer 1.0 M LiHMDS-Lösung in Toluol zugegeben und der Ansatz 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 325 mg (1.95 mmol) 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid zugetropft und bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Dann wurde in 30 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung aufgenommen und mit dreimal je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 9:1).

**Ausbeute:** 701 mg (1.76 mmol/ 96 %)

blassgelbes Öl

<b><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 7.56 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 1.3 Hz, 0.8 Hz, 1H, 4''-H), 7.45 (dt, $J$ = 8.3 Hz, 0.8 Hz, 1H, 7''-H), 7.23 (ddd, $J$ = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1.3 Hz, 1H, 6''-H), 7.16 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 7.2 Hz, 0.8 Hz, 1H, 5''-H), 5.57 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 4.15 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.77 (s, 2H, 3-CH <sub>2</sub> CO), 3.58 – 3.53 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 1.24 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0.92 – 0.88 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), -0.05 (s, 9H, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b><math>^{13}\text{C}</math> NMR (100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 170.9 (CO), 137.1 (C-7a''), 127.8 (C-3a''), 122.8 (C-6''), 120.9 (C-5''), 118.7 (C-4''), 114.2 (C-2''), 110.2 (C-7''), 109.5 (C-3''), 73.8 (N-CH <sub>2</sub> ), 66.0 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 61.0 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 31.8 (3-CH <sub>2</sub> CO), 17.9 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 14.4 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), -1.3 (Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3054, 2952, 2895, 1736, 1316, 1554, 1453, 1410, 1355, 1323, 1249, 1176, 1155, 1082, 1035, 918, 859, 836, 742, 693, 666.
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %): 413 (9) [M <sup>+</sup> ], 411 (8) [M <sup>+</sup> ], 361 (56), 302 (38), 243 (64), 73 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 411.0872 (berechnet für C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> BrNO <sub>3</sub> Si: 411.0865)
<b>HPLC-Reinheit (Methode d):</b>	99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**11-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-11*H*-benzo[*a*]carbazol-6-carbonsäureethylester  
(110)** $C_{25}H_{29}NO_3Si$  $M_r = 419.60 \text{ g/mol}$ 

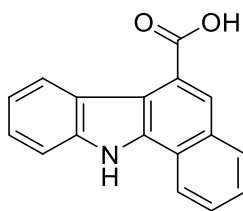
550 mg (1.33 mmol) 2-{2-Brom-1-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-1*H*-indol-3-yl}essigsäureethylester (**109**) wurden zusammen mit 220 mg (1.47 mmol) 2-Formylphenylboronsäure, und 154 mg (0.133 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen von 6 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde das Reaktionsgemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde eine zuvor mit Stickstoff intensiv durchspülte Lösung von 934 mg (4.40 mmol) Kaliumphosphat, gelöst in 2 mL dest. Wasser, zugespritzt. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 30 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 115 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in einen Rundkolben überführt und weitere 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde in 100 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen und dreimal mit je 50 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:1).

**Ausbeute:** 245 mg (0.584 mmol/ 44 %)

blassgelbes Öl



<b><math>^1\text{H}</math> NMR (500 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.90 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H, 1''-H), 8.71 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H, 7''-H), 8.28 (s, 1H, 5''-H), 8.08 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H, 4''-H), 7.74 – 7.66 (m, 2H, 2''-H, 10''-H), 7.60 (t, $J$ = 7.5 Hz, 1H, 3''-H), 7.53 (t, $J$ = 7.7 Hz, 1H, 9''-H), 7.35 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H, 8''-H), 6.02 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> ), 4.61 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.91 – 3.85 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 1.55 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1.08 – 1.02 (m, 2H, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), -0.02 (s, 9H, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b><math>^{13}\text{C}</math> NMR (125 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 168.4 (CO), 141.9 (C-10a''), 137.0 (C-11a''), 131.9 (C-4a''), 130.1 (C-4''), 127.9 (C-2''), 125.8 (C-3''), 125.7 (C-9''), 125.6 (C-5''), 124.9 (C-6a''), 124.4 (C-7''), 123.9 (C-11b''), 123.8 (C-1''), 122.5 (C-6b''), 120.7 (C-8''), 117.0 (C-6''), 109.1 (C-10''), 74.7 (N-CH <sub>2</sub> ), 66.3 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 61.5 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 18.3 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Si), 14.6 (O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), -1.2 (Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3054, 2953, 2924, 2855, 1719, 1559, 1467, 1358, 1305, 1249, 1216, 1141, 1068, 858, 836, 741.
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %): 419 (48) [M <sup>+</sup> ], 361 (56), 302 (37), 243 (62), 73 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 419.1911 (berechnet für C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>3</sub> Si: 419.1917)
<b>HPLC-Reinheit (Methode d):</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**11H-Benzo[a]carbazol-6-carbonsäure (112)** $C_{17}H_{11}NO_2$  $M_r = 261.28 \text{ g/mol}$ 

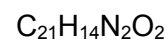
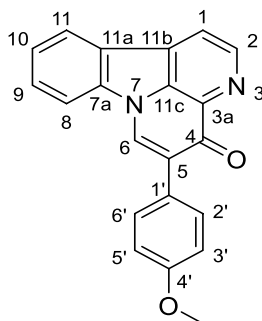
Zu einer Lösung von 70 mg (0.24 mmol) **105** in 5 mL Methanol wurden 5 mL einer 2 N Natriumhydroxid-Lösung gegeben und 30 min zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde in 10 mL 2 N Salzsäure aufgenommen und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 63 mg (0.24 mmol/ 100 %)

blassgelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	241 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 13.15 (s, 1H, COOH), 12.46 (s, 1H, NH), 8.76 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H, 7'-H), 8.60 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H, 1'-H), 8.29 (s, 1H, 5'-H), 8.19 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.77 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 6.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, 2'-H), 7.67 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H, 10'-H), 7.63 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 6.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.44 (ddd, $J$ = 8.2 Hz, 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, 9'-H), 7.23 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 8'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 169.1 (COOH), 139.2 (C-10a'), 136.2 (C-11a'), 130.2 (C-4a'), 129.6 (C-4'), 127.6 (C-2'), 126.0 (C-3'), 125.2 (C-6'), 124.9 (C-9'), 124.2 (C-7'), 123.2 (C-5'), 122.7 (C-11b'), 122.1 (C-6b'), 121.8 (C-1'), 119.1 (C-8'), 114.3 (C-6a'), 111.2 (C-10').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3424, 3361, 3051, 2924, 2853, 1678, 1627, 1460, 1433, 1372, 1303, 1270, 1214, 1160, 1065, 1025, 982, 890, 791, 756, 738, 465.
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %): 261 (100) [M <sup>+</sup> ], 216 (32), 95 (14).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 261.0780 (berechnet für C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> : 261.0790)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**5-(4-Methoxyphenyl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (122)**

$$M_r = 326.36 \text{ g/mol}$$

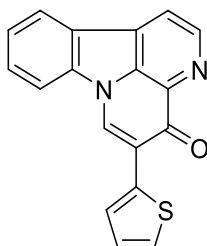
100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 50 mg (0.33 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol)

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 1:1).

**Ausbeute:** 70 mg (0.21 mmol/ 74 %)

gelber Feststoff

<b>Schmelzpunkt:</b>	259 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 9.08 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.34 (s, 1H, 6-H), 8.17 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H, 11-H), 8.12 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H, 1-H), 7.78 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.73 (ddd, $J$ = 8.2 Hz, 7.3 Hz, 1.0 Hz, 1H, 9-H), 7.64 – 7.60 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.53 – 7.48 (m, 1H, 10-H), 6.97 – 6.93 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.82 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 177.7 (C-4), 159.4 (C-4'), 147.1 (C-2), 139.2 (C-7a), 138.8 (C-3a), 133.9 (C-11c), 133.5 (C-11b), 130.8 (C-9), 130.2 (C-2', C-6'), 129.3 (C-5), 129.2 (C-6), 126.8 (C-1'), 124.6 (C-10), 124.3 (C-11a), 123.8 (C-11), 118.3 (C-1), 113.9 (C-3', C-5'), 111.0 (C-8), 55.3 (OCH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3427, 3051, 3003, 2926, 2832, 1642, 1605, 1560, 1510, 1467, 1452, 1434, 1331, 1301, 1248, 1223, 1167, 1025, 895, 829, 743, 727, 551, 537.
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 327 [M <sup>+</sup> + H] (100), 263 (20), 201 (16).
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 326 [M <sup>+</sup> ] (100), 311 (30), 283 (18), 253 (12).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 326.1046 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 326.1055)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**5-(Thiophen-2-yl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (123)** $C_{18}H_{10}N_2OS$  $M_r = 302.35 \text{ g/mol}$ 

100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 38 mg (0.30 mmol) 2-Thienylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol)

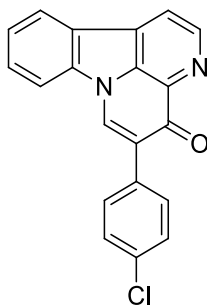
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 9:1).

**Ausbeute:** 76 mg (0.25 mmol/ 87 %)

oranger Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	215 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.02 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, 2-H), 8.58 (s, 1H, 6-H), 8.10 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, 11-H), 8.04 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, 1-H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.72 – 7.63 (m, 2H, 9-H, 3'-H), 7.48 – 7.42 (m, 1H, 10-H), 7.32 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.08 – 7.03 (m, 1H, 4'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 176.3 (C-4), 147.6 (C-2), 139.4 (C-7a), 138.4 (C-3a), 135.6 (C-2'), 133.7 (C-11c), 133.6 (C-11b), 131.2 (C-9), 127.5 (C-6), 126.9 (C-4'), 126.5 (C-5'), 125.1 (C-10, C-3'), 124.7 (C-11a), 124.0 (C-11), 123.4 (C-5), 118.5 (C-1), 111.3 (C-8).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3426, 3058, 1638, 1608, 1556, 1468, 1451, 1439, 1421, 1367, 1354, 1312, 1297, 1245, 1221, 1167, 1095, 1057, 1010, 886, 848, 834, 806, 768, 750, 701, 589.
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 303 [M <sup>+</sup> + H] (100), 279 (22), 263 (14).
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 303 (24), 302 [M <sup>+</sup> ] (100), 277 (24), 262 (22), 183 (18), 129 (26), 115 (20).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 302.0512 (berechnet für C <sub>18</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS: 302.0514)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-(4-Chlorphenyl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (124)** $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$  $M_r = 330.77 \text{ g/mol}$ 

100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 52 mg (0.33 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol)

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 9:1).

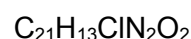
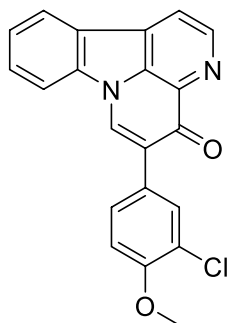
**Ausbeute:** 94 mg (0.29 mmol/ 97 %)

gelber Feststoff



---

<b>Schmelzpunkt:</b>	250 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 9.11 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.39 (s, 1H, 6-H), 8.20 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H, 11-H), 8.16 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H, 1-H), 7.81 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.75 (ddd, $J$ = 8.2 Hz, 7.3 Hz, 1.0 Hz, 1H, 9-H), 7.65 – 7.61 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.57 – 7.51 (m, 1H, 10-H), 7.40 – 7.36 (m, 2H, 2'-H, 6'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 177.3 (C-4), 147.4 (C-2), 139.2 (C-7a), 138.8 (C-3a), 134.1 (C-11c), 134.0 (C-1'), 133.7 (C-11b), 132.9 (C-4'), 131.0 (C-9), 130.3 (C-3', C-5'), 129.8 (C-6), 128.6 (C-2', C-6'), 128.4 (C-5), 124.9 (C-10), 124.4 (C-11a), 123.9 (C-11), 118.6 (C-1), 111.1 (C-8).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3423, 3059, 2973, 1642, 1608, 1559, 1510, 1467, 1453, 1440, 1327, 1295, 1223, 1090, 1013, 914, 895, 832, 754, 742, 730, 662, 618, 491.
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 333 [M <sup>+</sup> + H] (34), 331 [M <sup>+</sup> + H] (100), 263 (14).
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 332 [M <sup>+</sup> ] (34), 330 [M <sup>+</sup> ] (100), 262 (16), 133 (12).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 330.0559 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O: 330.0560)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**5-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (125)**

$$M_r = 360.80 \text{ g/mol}$$

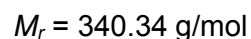
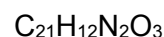
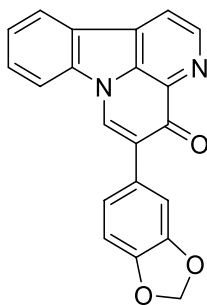
100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 62 mg (0.33 mmol) 3-Chlor-4-methoxyphenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 9:1).

**Ausbeute:** 100 mg (0.277 mmol/ 96 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	259 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 9.05 (d, $J$ = 4.6 Hz, 1H, 2-H), 8.43 (s, 1H, 6-H), 8.23 (ddd, $J$ = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 0.8 Hz, 1H, 11-H), 8.18 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H, 1-H), 7.83 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.76 (ddd, $J$ = 8.3 Hz, 7.4 Hz, 1.1 Hz, 1H, 9-H), 7.71 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H, 2'-H), 7.63 (dd, $J$ = 8.5 Hz, 2.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.54 (ddd, $J$ = 7.9 Hz, 7.3 Hz, 1.0 Hz, 1H, 10-H), 7.07 (d, $J$ = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 3.95 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 177.8 (C-4), 155.3 (C-4'), 147.7 (C-2), 139.8 (C-7a), 139.3 (C-3a), 134.7 (C-11c), 134.1 (C-11b), 131.4 (C-9), 131.1 (C-2'), 130.3 (C-6), 129.4 (C-6'), 128.5 (C-1'), 128.3 (C-5), 125.3 (C-10), 124.9 (C-11a), 124.4 (C-11), 122.5 (C-3'), 119.1 (C-1), 112.4 (C-5'), 111.6 (C-8), 56.8 (OCH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3427, 3056, 3015, 2927, 1644, 1612, 1562, 1510, 1468, 1454, 1439, 1356, 1321, 1289, 1236, 1224, 1168, 1065, 1023, 870, 814, 751, 731, 576.
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 363 (37) [M <sup>+</sup> + H], 362 (24), 361 [M <sup>+</sup> +H] (100).
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 362 (48) [M <sup>+</sup> ], 360 [M <sup>+</sup> ] (100), 345 (20), 310 (28), 282 (24), 253 (22), 163 (20).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 360.0666 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 360.0666)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**5-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4H-indolo[3,2,1-de][1,5]naphthyridin-4-on (126)**

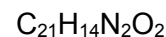
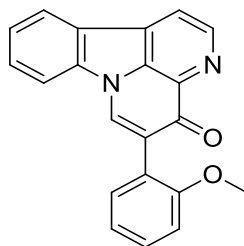
100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 55 mg (0.33 mmol) 1,3-Benzodioxol-5-boronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 4:1).

**Ausbeute:** 40 mg (0.12 mmol/ 41 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	278 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.17 (s, 1H, 6-H), 9.02 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H, 2-H), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H, 1-H), 8.40 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, 11-H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 7.8 Hz, 1H, 9-H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 7.4 Hz, 7.2 Hz, 1H, 10-H), 7.30 (s, 1H, 4'-H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 7'-H), 6.09 (s, 2H, 2'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 176.6 (C-4), 146.9 (C-2, C-3a'), 146.7 (C-7a'), 139.3 (C-7a), 138.1 (C-3a), 133.5 (C-11c), 133.2 (C-11b), 132.0 (C-6), 131.0 (C-9), 128.7 (C-5'), 127.6 (C-5), 124.7 (C-10), 124.1 (C-11), 123.7 (C-11a), 122.8 (C-6'), 119.4 (C-1), 112.7 (C-8), 109.8 (C-4'), 108.0 (C-7'), 101.1 (C-2').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3427, 3058, 2924, 1613, 1559, 1511, 1503, 1469, 1437, 1343, 1246, 1226, 1112, 1072, 1036, 936, 928, 892, 855, 812, 801, 768, 752, 732, 681, 542.
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 342 (22), 341 [M <sup>+</sup> + H] (88), 307 (24), 282 (32), 221 (100), 177 (22), 163 (22), 121 (36), 117 (22).
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 340 [M <sup>+</sup> ] (100), 253 (20), 141 (20).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 340.0847 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 340.0848)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-(2-Methoxyphenyl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (127)**

$$M_r = 326.36 \text{ g/mol}$$

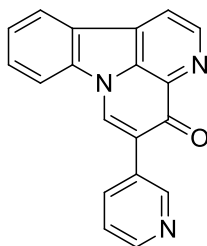
100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 50 mg (0.33 mmol) 2-Methoxyphenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Ethanol 50:1).

**Ausbeute:** 79 mg (0.24 mmol/ 84 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	294 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 9.15 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, 2-H), 8.85 (s, 1H, 6-H), 8.82 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, 1-H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 11-H), 8.00 – 7.96 (m, 2H, 9-H, 3'-H), 7.75 – 7.69 (m, 1H, 10-H), 7.51 – 7.46 (m, 1H, 4'-H), 7.28 (dd, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.12 – 7.07 (m, 2H, 8-H, 5'-H), 3.82 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 174.9 (C-4), 159.2 (C-2'), 147.3 (C-11b), 145.4 (C-7a), 143.5 (C-2), 138.9 (C-9), 138.8 (C-6), 136.3 (C-11c), 134.3 (C-4'), 133.2 (C-6'), 131.9 (C-5), 130.5 (C-10), 129.5 (C-3a), 128.9 (C-11), 124.9 (C-11a), 124.3 (C-5'), 122.5 (C-1), 121.9 (C-1'), 114.8 (C-3'), 114.6 (C-8), 57.6 (OCH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3441, 3060, 2937, 2837, 1647, 1626, 1614, 1565, 1508, 1492, 1470, 1450, 1439, 1328, 1301, 1250, 1223, 1162, 1096, 1022, 896, 811, 753, 729, 660, 594, 559.
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 327 [M <sup>+</sup> + H] (100), 279 (24), 223 (28), 167 (167).
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 326 [M <sup>+</sup> ] (52), 295 (100), 277 (22).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 326.1058 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 326.1055)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-(Pyridin-3-yl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (128)** $C_{19}H_{11}N_3O$  $M_r = 297.32 \text{ g/mol}$ 

100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 40 mg (0.33 mmol) 3-Pyridinylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol)

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Ethanol 9:1).

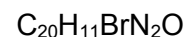
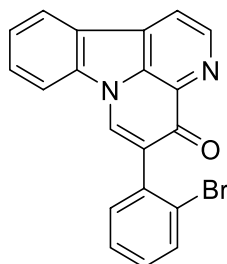
**Ausbeute:** 70 mg (0.24 mmol/ 81 %)

gelber Feststoff



---

<b>Schmelzpunkt:</b>	288 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 9.32 – 9.28 (m, 2H, 6-H, 2'-H), 9.11 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, 2-H), 8.95 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 4'-H), 8.77 – 8.73 (m, 2H, 1-H, 6'-H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 11-H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 6.1 Hz, 1H, 5'-H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, 8-H), 7.94 – 7.88 (m, 1H, 9-H), 7.69 – 7.63 (m, 1H, 10-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 173.3 (C-4), 149.7 (C-4'), 147.7 (C-11b), 145.1 (C-7a), 144.4 (C-2), 143.8 (C-2'), 142.9 (C-6'), 139.5 (C-6), 139.2 (C-9), 137.0 (C-11c), 135.4 (C-3'), 131.1 (C-10), 130.1 (C-3a, C-5'), 128.9 (C-11), 124.9 (C-11a), 124.9 (C-5), 123.3 (C-1), 115.4 (C-8).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3425, 3024, 1642, 1624, 1565, 1508, 1467, 1455, 1435, 1341, 1319, 1301, 1272, 1247, 1222, 1196, 1168, 1109, 1047, 1022, 941, 909, 894, 810, 747, 731, 709, 589.
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 298 [M <sup>+</sup> + H] (100).
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 297 [M <sup>+</sup> ] (100), 296 (80).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 297.0920 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O: 297.0902)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-(2-Bromphenyl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (129)**

$$M_r = 375.23 \text{ g/mol}$$

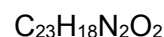
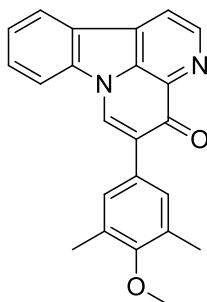
100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 66 mg (0.33 mmol) 2-Bromphenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 9:1).

**Ausbeute:** 100 mg (0.267 mmol/ 92 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	284 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 9.06 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.39 (s, 1H, 6-H), 8.22 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H, 11-H), 8.19 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H, 1-H), 7.78 – 7.71 (m, 3H, 8-H, 9-H, 5'-H), 7.53 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, 10-H), 7.47 – 7.43 (m, 2H, 3'-H, 6'-H), 7.32 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 6.4 Hz, 2.8 Hz, 1H, 4'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 177.0 (C-4), 147.7 (C-2), 139.6 (C-7a), 139.2 (C-3a), 136.4 (C-1'), 135.1 (C-11c), 134.1 (C-11b), 133.3 (C-5'), 132.7 (C-6'), 131.8 (C-6), 131.3 (C-9), 130.3 (C-4'), 130.2 (C-5), 127.9 (C-3'), 125.2 (C-10, C-2'), 124.9 (C-11a), 124.3 (C-11), 119.1 (C-1), 111.5 (C-8).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3433, 3051, 1627, 1614, 1562, 1510, 1437, 1333, 1302, 1254, 1223, 1163, 1105, 1051, 931, 808, 762, 741, 727, 586.
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 377 [M <sup>+</sup> + H] (83), 375 [M <sup>+</sup> + H] (85), 295 (20), 57 (100).
<b>HR-MS (CI):</b>	$m/z$ = 375.0646 [M <sup>+</sup> + H] (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O: 374.0055)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm), 97 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**5-(4-Methoxy-3,5-dimethylphenyl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (130)**

$$M_r = 354.41 \text{ g/mol}$$

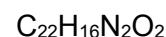
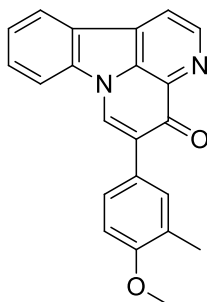
100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 59 mg (0.33 mmol) 4-Methoxy-3,5-dimethylphenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 76 mg (0.21 mmol/ 74 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	269 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 9.05 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.40 (s, 1H, 6-H), 8.24 – 8.21 (m, 1H, 11-H), 8.18 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H, 1-H), 7.81 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.75 (ddd, $J$ = 8.3 Hz, 7.3 Hz, 1.2 Hz, 1H, 9-H), 7.52 (ddd, $J$ = 7.8 Hz, 7.3 Hz, 1.1 Hz, 1H, 10-H), 7.32 (s, 2H, 2'-H, 6'-H), 3.77 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 2.36 (s, 6H, 3'-CH <sub>3</sub> , 5'-CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 178.0 (C-4), 157.4 (C-4'), 147.4 (C-2), 139.7 (C-7a), 139.3 (C-3a), 134.6 (C-11c), 133.9 (C-11b), 131.3 (C-3', C-5'), 131.2 (C-9), 130.6 (C-1'), 130.1 (C-6), 130.0 (C-2', C-6'), 129.8 (C-5), 125.0 (C-10), 124.8 (C-11a), 124.2 (C-11), 118.9 (C-1), 111.4 (C-8), 60.1 (OCH <sub>3</sub> ), 16.4 (3'-CH <sub>3</sub> , 5'-CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3386, 2924, 1611, 1560, 1508, 1468, 1438, 1355, 1338, 1319, 1298, 1263, 1222, 1196, 1163, 1119, 1043, 1017, 876, 810, 748.
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 355 [M <sup>+</sup> + H] (100), 279 (54), 153(28).
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 354 [M <sup>+</sup> ] (100), 339 (66).
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 354.1375 (berechnet für C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 354.1368)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	93 % ( $\lambda$ = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**5-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (131)**

$$M_r = 340.38 \text{ g/mol}$$

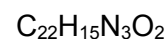
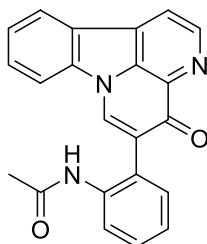
100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 55 mg (0.33 mmol) 4-Methoxy-3-methylphenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 9:1).

**Ausbeute:** 90 mg (0.26 mmol/ 91 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	278 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.03 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, 2-H), 8.37 (s, 1H, 6-H), 8.21 – 8.18 (m, 1H, 11-H), 8.15 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, 1-H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.73 (ddd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 7.3 Hz, 1.1 Hz, 1H, 9-H), 7.52 – 7.47 (m, 2H, 10-H, 6'-H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 2.2 Hz, 0.7 Hz, 1H, 2'-H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 3.85 (s, 3H, OCH <sub>3</sub> ), 2.25 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 178.1 (C-4), 158.1 (C-4'), 147.3 (C-2), 139.7 (C-7a), 139.1 (C-3a), 134.4 (C-11c), 133.9 (C-11b), 131.6 (C-2'), 131.2 (C-9), 129.9 (C-6), 129.7 (C-5), 128.2 (C-6'), 127.0 (C-3'), 126.8 (C-1'), 124.9 (C-10), 124.7 (C-11a), 124.2 (C-11), 118.8 (C-1), 111.5 (C-8), 110.1 (C-5'), 55.8 (OCH <sub>3</sub> ), 16.5 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3424, 3054, 3006, 2923, 2833, 1642, 1607, 1559, 1509, 1468, 1454, 1439, 1358, 1336, 1321, 1295, 1272, 1241, 1224, 1165, 1137, 1032, 875, 814, 801, 751, 725, 665, 595, 507.
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 341 [M <sup>+</sup> + H] (100), 279 (34), 195 (84), 194 (46), 181 (92), 135 (44), 123 (86).
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 340 [M <sup>+</sup> ] (100), 325 (28).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 340.1211 (berechnet für C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 340.1212)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	96 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

***N*-[2-(4-Oxo-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-5-yl)phenyl]acetamid (132)**

$$M_r = 353.38 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 59 mg (0.33 mmol) 2-Acetamidophenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Ethanol 25:1).

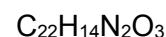
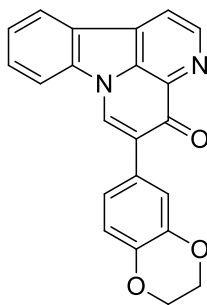
**Ausbeute:** 65 mg (0.18 mmol/ 64 %)

gelber Feststoff



---

<b>Schmelzpunkt:</b>	267 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.12 (s, 1H, 6''-H), 9.04 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, 2''-H), 8.99 (s, 1H, NH), 8.53 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, 1''-H), 8.43 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, 11''-H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 8''-H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.79 (ddd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, 9''-H), 7.58 – 7.54 (m, 1H, 10''-H), 7.42 – 7.36 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.24 – 7.20 (m, 1H, 6'-H), 1.88 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 176.5 (C-4''), 168.3 (NHCO), 146.8 (C-2''), 139.2 (C-7a''), 138.3 (C-3a''), 137.5 (C-1'), 134.0 (C-6''), 133.8 (C-11c''), 133.1 (C-11b''), 131.6 (C-5'), 131.0 (C-9''), 128.1 (C-4'), 125.7 (C-5''), 124.7 (C-10''), 124.1 (C-11''), 123.8 (C-2'), 123.7 (C-3'), 123.1 (C-6'), 123.2 (C-11a''), 119.3 (C-1''), 112.5 (C-8''), 23.7 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3387, 2923, 1612, 1508, 1439, 1329, 1222, 1157, 1069, 806, 195, 786.
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 354 [M <sup>+</sup> + H] (100), 221 (44), 103 (22).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 353.1157 (berechnet für C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> : 353.1164)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-(2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (133)**

$$M_r = 354.37 \text{ g/mol}$$

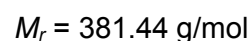
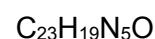
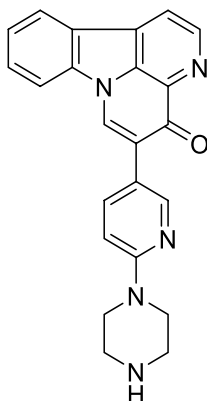
100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 59 mg (0.33 mmol) (2,3-Dihydrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-yl)boronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 4:1).

**Ausbeute:** 86 mg (0.24 mmol/ 84 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	254 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.39 (s, 1H, 6-H), 8.20 – 8.17 (m, 1H, 11-H), 8.15 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, 1-H), 7.80 – 7.77 (m, 1H, 8-H), 7.73 (ddd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, 9-H), 7.50 (ddd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 7.2 Hz, 1.1 Hz, 1H, 10-H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2.1 Hz, 1H, 7'-H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, 8'-H), 4.33 – 4.28 (m, 4H, 2'-H, 3'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 177.9 (C-4), 147.4 (C-2), 144.1 (C-8a'), 143.8 (C-4a'), 139.7 (C-7a), 139.1 (C-3a), 134.5 (C-11c), 134.0 (C-11b), 131.3 (C-9), 130.1 (C-6), 129.2 (C-5), 128.3 (C-6'), 125.0 (C-10), 124.7 (C-11a), 124.2 (C-11), 122.6 (C-7'), 118.9 (C-1), 118.4 (C-5'), 117.4 (C-8'), 111.5 (C-8), 65.0 (C-2'/ C-3'), 64.9 (C-2'/ C-3').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3440, 3056, 3003, 2974, 2930, 2875, 1643, 1610, 1583, 1559, 1507, 1468, 1436, 1425, 1354, 1320, 1300, 1282, 1256, 1241, 1222, 1124, 1070, 1030, 919, 888, 815, 745, 728, 563.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 354 [M <sup>+</sup> ] (100), 298 (16), 269 (24), 242 (26), 141 (18).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 354.1005 (berechnet für C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 354.1005)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	94 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-[6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (134)**

100 mg (0.289 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 92 mg (0.32 mmol) 6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-boronsäurepinacolester und 38 mg (0.033 mmol)

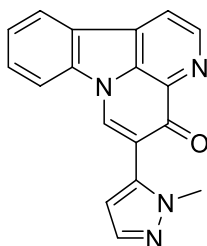
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

**Ausbeute:** 57 mg (0.15 mmol/ 52 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	230 °C (Zersetzung)
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.21 (s, 1H, 6-H), 9.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.53 – 8.46 (m, 2H, 1-H, 2'-H), 8.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, 11-H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 7.5 Hz, 1H, 9-H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 7.5 Hz, 1H, 10-H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, 5'-H), 3.60 – 3.53 (m, 4H, 2''-H, 6''-H), 2.96 – 2.84 (m, 4H, 3''-H, 5''-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 176.8 (C-4), 158.3 (C-6'), 147.4 (C-2'), 146.9 (C-2), 139.2 (C-7a), 138.4 (C-4'), 137.9 (C-3a), 133.5 (C-11c), 133.2 (C-11b), 131.0 (C-9), 125.4 (C-5), 124.6 (C-10), 124.1 (C-11), 123.7 (C-11a), 120.0 (C-3'), 119.4 (C-1), 112.6 (C-8), 106.2 (C-5'), 44.9 (C-2'', C-6''), 44.7 (C-3'', C-5'').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3425, 2926, 1612, 1560, 1508, 1468, 1438, 1316, 1297, 1221, 1165, 1034, 818, 768, 750, 728, 529.
<b>MS (ESI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 382 (25) [M <sup>+</sup> + H], 325 (62), 322 (100), 283 (52), 269 (27).
<b>HR-MS (ESI):</b>	<i>m/z</i> = 382.1314 (berechnet für C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O: 381.1590)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (135)** $C_{18}H_{12}N_4O$  $M_r = 300.32 \text{ g/mol}$ 

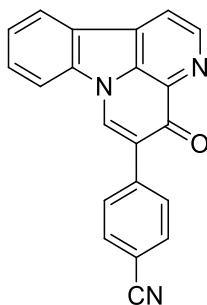
200 mg (0.578 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 324 mg (1.16 mmol) 1-Methyl-1*H*-pyrazol-5-boronsäurepinacolester, 11 mg (0.012 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 20 mg (0.049 mmol) SPhos in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen von 5 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 2 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 20 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 115 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Ethanol 25:1).

**Ausbeute:** 100 mg (0.333 mmol/ 58 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	355 °C (Zersetzung)
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 9.21 (s, 1H, 6-H), 9.16 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, 2-H), 8.80 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, 1-H), 8.36 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 11-H), 8.13 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 7.6 Hz, 1H, 9-H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 7.6 Hz, 1H, 10-H), 6.93 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H, 5'-H), 4.09 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 172.4 (C-4), 147.9 (C-11b), 144.9 (C-7a), 144.9 (C-2), 143.6 (C-3'), 142.0 (C-6), 139.3 (C-9), 137.6 (C-11c), 136.6 (C-4'), 131.4 (C-10), 130.2 (C-3a), 129.1 (C-11), 125.0 (C-11a), 123.7 (C-1), 117.9 (C-5), 115.4 (C-8), 113.1 (C-5'), 39.4 (NCH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3444, 3133, 3047, 2925, 1941, 1831, 1801, 1643, 1627, 1621, 1610, 1576, 1528, 1512, 1467, 1440, 1391, 1344, 1291, 1263, 1220, 1165, 1050, 1002, 932, 902, 881, 811, 801, 773, 751, 735, 613.
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 301 [M <sup>+</sup> + H] (62), 221 (100).
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 300 [M <sup>+</sup> ] (96), 299 (80), 220 (100), 192 (38), 165 (24), 139 (22), 97 (36), 85 (50), 71 (50), 57 (74).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 300.1017 (berechnet für C <sub>18</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O: 300.1011)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-(4-Cyanophenyl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (136)** $C_{21}H_{11}N_3O$  $M_r = 321.34 \text{ g/mol}$ 

200 mg (0.578 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 170 mg (1.16 mmol) 4-Cyanophenylboronsäure, 11 mg (0.012 mmol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 20 mg (0.049 mmol) SPhos in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen von 5 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 2 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 20 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 115 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 9:1).

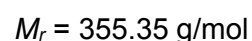
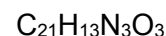
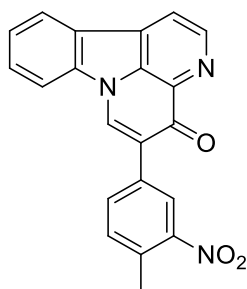
**Ausbeute:** 120 mg (0.373 mmol/ 65 %)

gelber Feststoff



---

<b>Schmelzpunkt:</b>	316 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 9.17 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H, 2-H), 8.99 (s, 1H, 6-H), 8.83 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H, 1-H), 8.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, 11-H), 8.04 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 8-H), 8.01 – 7.96 (m, 1H, 9-H), 7.88 – 7.82 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.82 – 7.76 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.75 – 7.70 (m, 1H, 10-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 174.3 (C-4), 147.4 (C-11b), 145.3 (C-7a), 143.7 (C-2), 139.1 (C-1'), 139.0 (C-9), 138.0 (C-6), 136.4 (C-11c), 135.1 (C-3', C-5'), 132.0 (C-2', C-6'), 130.6 (C-10), 129.9 (C-3a), 128.9 (C-11), 124.9 (C-11a), 122.8 (C-1), 118.3 (CN), 115.5 (C-5), 114.9 (C-8), 113.8 (C-4').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3423, 3060, 2923, 2851, 2222, 1685, 1648, 1628, 1616, 1560, 1508, 1468, 1453, 1432, 1332, 1301, 1223, 1178, 1017, 894, 836, 748, 723, 661, 629, 554.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 321 [M <sup>+</sup> ] (100), 102 (67).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 321.0941 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O: 321.0902)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-(4-Methyl-3-nitrophenyl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (137)**

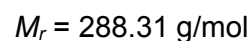
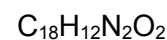
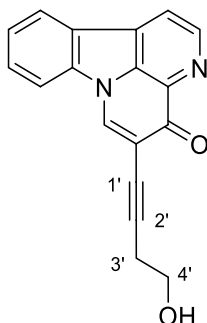
200 mg (0.578 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) wurden zusammen mit 210 mg (1.16 mmol) 4-Methyl-3-nitrophenylboronsäure, 11 mg (0.012 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) und 20 mg (0.049 mmol) SPhos in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen von 5 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 2 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 20 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 115 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 9:1).

**Ausbeute:** 50 mg (0.14 mmol/ 24 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	293 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 9.12 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, 2-H), 9.00 (s, 1H, 6-H), 8.77 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, 1-H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, 11-H), 8.27 (s, 1H, 2'-H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.95 – 7.89 (m, 1H, 9-H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 6'-H), 7.69 – 7.63 (m, 1H, 10-H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 2.58 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 174.5 (C-4), 150.9 (C-3'), 147.4 (C-11b), 145.4 (C-7a), 143.8 (C-2), 139.0 (C-9), 138.9 (C-4'), 138.0 (C-6), 136.5 (C-6'), 136.4 (C-11c), 136.1 (C-5'), 132.7 (C-1'), 131.4 (C-5), 130.6 (C-10), 129.9 (C-3a), 128.9 (C-11), 127.5 (C-2'), 124.9 (C-11a), 122.8 (C-1), 115.1 (C-8), 21.1 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3435, 3059, 2929, 1628, 1616, 1566, 1510, 1468, 1454, 1437, 1354, 1327, 1223, 1171, 1034, 806, 742, 729, 660, 590, 550.
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 356 [M <sup>+</sup> + H] (86), 138 (82), 103 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 355.0949 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> : 355.0957)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-(4-Hydroxybut-1-in-1-yl)-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (138)**

Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 150 mg (0.433 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**) unter Erwärmen in 6 mL wasserfreiem DMF gelöst. Anschließend wurde mit 17 mg (0.089 mmol) Kupfer(I)iodid, 50 mg (0.043 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 131 mg (1.30 mmol) Triethylamin und 61 mg (0.87 mmol) 3-Butin-1-ol versetzt. Nach 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

**Ausbeute:** 50 mg (0.17 mmol/ 40 %)

gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 215 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H NMR**

**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD = 3:2):** δ (ppm) = 9.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.73 (s, 1H, 6-H), 8.22 – 8.15 (m, 2H, 1-H, 11-H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.77 (dd, *J* = 8.1 Hz, 7.5 Hz, 1H, 9-H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 10-H), 3.84 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, 4'-H), 2.79 – 2.72 (m, 2H, 3'-H).

**<sup>13</sup>C NMR**

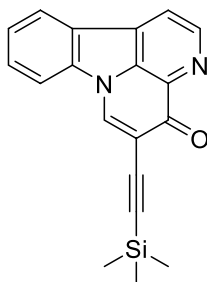
**(125 MHz, CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD = 3:2):** δ (ppm) = 178.2 (C-4), 147.9 (C-2), 139.1 (C-7a), 137.3 (C-3a), 135.4 (C-6), 134.5 (C-11c), 134.0 (C-11b), 131.6 (C-9), 125.8 (C-10), 124.5 (C-11a), 124.1 (C-11), 119.3 (C-1), 114.0 (C-5), 111.5 (C-8), 94.4 (C-2'), 74.4 (C-1'), 60.3 (C-4'), 24.3 (C-3').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425, 3058, 2931, 1719, 1647, 1626, 1614, 1560, 1509, 1469, 1441, 1328, 1299, 1222, 1163, 1044, 808, 751.

**MS (EI):** *m/z* (rel. Int. in %): 288 (100) [M<sup>+</sup>], 249 (95), 221 (60), 220 (85), 193 (65), 192 (95).

**HR-MS (EI):** *m/z* = 288.0874 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 288.0899)

**HPLC-Reinheit (Methode d):** 95 % (λ = 210 nm), 97 % (λ = 254 nm)

**5-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (139)** $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OSi}$  $M_r = 316.44 \text{ g/mol}$ 

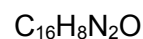
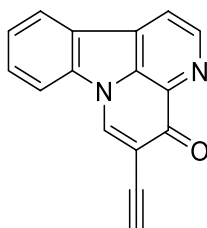
Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 150 mg (0.433 mmol) 5-Iodcanthin-4-on (**18**), 18 mg (0.022 mmol) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> und 17 mg (0.087 mmol) Kupfer(I)iodid in einem Gemisch von 7 mL DMF und 9 mL Triethylamin, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, suspendiert. Anschließend wurden 85 mg (0.87 mmol) (Trimethylsilyl)acetylen, gelöst in 2 mL DMF, durch das zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde, langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, in 30 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). Anschließend wurde aus Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 51 mg (0.25 mmol/ 37 %)

blassgrüner Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	190 °C (Zersetzung)
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.01 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.52 (s, 1H, 6-H), 8.10 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, 11-H), 8.04 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, 1-H), 7.73 – 7.67 (m, 2H, 8-H, 9-H), 7.55 – 7.43 (m, 1H, 10-H), 0.28 (s, 9H, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 176.9 (C-4), 147.8 (C-2), 138.7 (C-7a), 138.2 (C-3a), 135.3 (C-6), 134.1 (C-11c), 133.8 (C-11b), 131.3 (C-9), 125.5 (C-10), 124.6 (C-11a), 124.0 (C-11), 118.7 (C-1), 114.0 (C-5), 111.2 (C-8), 100.9 (C-2'), 98.1 (C-1'), 0.1 (Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3437, 3060, 2956, 2897, 2148, 1648, 1628, 1612, 1557, 1506, 1468, 1451, 1433, 1351, 1315, 1247, 1220, 1164, 1056, 973, 937, 841, 746, 723, 687.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 316 (15) [M <sup>+</sup> ], 301 (20), 270 (35), 261 (50), 132 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 316.1024 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> OSi: 316.1032)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	95 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-Ethynyl-4H-indolo[3,2,1-de][1,5]naphthyridin-4-on (140)**

$$M_r = 244.25 \text{ g/mol}$$

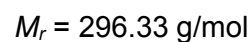
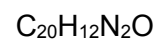
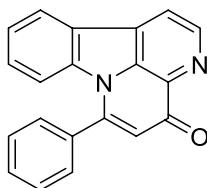
50 mg (0.16 mmol) (**139**) und 72 mg (0.52 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 5 mL Methanol eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde in 20 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Aceton 1:1 und 5 % Methanol).

**Ausbeute:** 31 mg (0.13 mmol/ 80 %)

gelber Feststoff



<b>Schmelzpunkt:</b>	315 °C (Zersetzung)
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.03 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, 2-H), 8.64 (s, 1H, 6-H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, 11-H), 8.15 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, 1-H), 7.80 – 7.72 (m, 2H, 8-H, 9-H), 7.57 – 7.52 (m, 1H, 10-H), 3.44 (s, 1H, 2'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 177.4 (C-4), 148.4 (C-2), 139.3 (C-7a), 138.6 (C-3a), 136.3 (C-6), 135.0 (C-11c), 134.5 (C-11b), 131.7 (C-9), 125.9 (C-10), 125.1 (C-11a), 124.5 (C-11), 119.5 (C-1), 113.0 (C-5), 111.8 (C-8), 83.1 (C-1'), 77.8 (C-2').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3433, 2924, 1615, 1556, 1508, 1468, 1438, 1319, 1299, 1222, 1164, 810, 751, 727, 669.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 244 (100) [M <sup>+</sup> ], 237 (45), 216 (55), 192 (25).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 244.0636 (berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O: 244.0637)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	95 % (λ = 210 nm), 96 % (λ = 254 nm)

**6-Phenyl-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (154)**

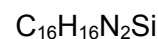
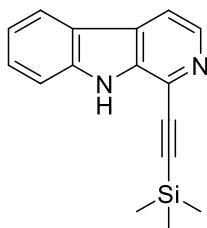
65 mg (0.21 mmol) Enaminoketon **179** wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 5 mL wasserfreiem DMF gelöst und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 20 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben und dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Methanol 19:1).

**Ausbeute:** 56 mg (0.19 mmol/ 91 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	216 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.16 – 8.13 (m, 2H, 1-H, 11-H), 7.71 – 7.65 (m, 1H, 4'-H), 7.64 – 7.61 (m, 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 7.38 (td, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1.0 Hz, 1H, 10-H), 7.30 (ddd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H, 9-H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 6.43 (s, 1H, 5-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 178.7 (C-4), 149.0 (C-6), 147.2 (C-2), 140.2 (C-7a), 139.2 (C-3a), 136.2 (C-11c), 134.2 (C-11b), 133.4 (C-1'), 131.0 (C-4'), 130.7 (C-9), 129.5 (C-3', C-5'), 129.3 (C-2', C-6'), 125.7 (C-11a), 124.8 (C-10), 123.6 (C-11), 119.4 (C-5), 118.3 (C-1), 115.1 (C-8).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3441, 3059, 1643, 1616, 1557, 1490, 1469, 1449, 1426, 1333, 1290, 1263, 1210, 1166, 1130, 1033, 752, 702, 533.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 296 (100) [M <sup>+</sup> ], 166 (25).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 296.0944 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O: 296.0950)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**1-[(Trimethylsilyl)ethynyl]-9H-pyrido[3,4-*b*]indol (169)**

$$M_r = 264.40 \text{ g/mol}$$

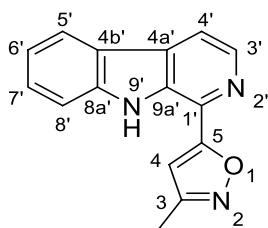
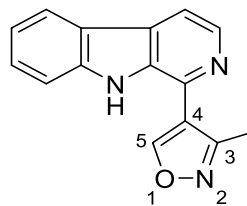
Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 600 mg (2.43 mmol) 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**), 91 mg (0.12 mmol) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> und 93 mg (0.49 mmol) Kupfer(I)iodid wurden in einem Gemisch von 5.5 mL THF und 7.5 mL Triethylamin, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, suspendiert. Anschließend wurden 267 mg (2.72 mmol) (Trimethylsilyl)acetylen, gelöst in 2 mL THF, durch das zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde, langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, in 100 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:4).

**Ausbeute:** 570 mg (2.16 mmol/ 89 %)

weißer Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	225 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.85 (s, 1H, NH), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H, 3-H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5-H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 5.2 Hz, 0.8 Hz, 1H, 4-H), 7.64 – 7.55 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.32 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6.3 Hz, 1.8 Hz, 1H, 6-H), 0.33 – 0.30 (m, 9H, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 140.7 (C-8a), 140.2 (C-3), 138.2 (C-9a), 129.4 (C-7), 129.2 (C-4a), 127.0 (C-1), 122.5 (C-5), 122.3 (C-4b), 121.0 (C-6), 115.4 (C-4), 112.3 (C-8), 100.8 (C-1'), 100.5 (C-2'), 0.1 (Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3439, 3132, 3058, 2956, 2149, 1626, 1597, 1562, 1500, 1454, 1426, 1388, 1320, 1290, 1274, 1250, 1231, 1149, 1088, 966, 930, 845, 745, 668.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 264 (80) [M <sup>+</sup> ], 249 (100).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 264.1086 (berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> Si: 264.1083)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**3-Methyl-5-(9H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)isoxazol (170)****3-Methyl-4-(9H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)isoxazol (173)****(170)** $C_{15}H_{11}N_3O$  $M_r = 249.27 \text{ g/mol}$ **(173)** $C_{15}H_{11}N_3O$  $M_r = 249.27 \text{ g/mol}$ 

Zu einer Lösung von 69 mg (0.52 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und 6  $\mu\text{L}$  (0.08 mmol) Pyridin in 5 mL 1,1,2-Trichlorethan wurden 34 mg (0.52 mmol) Acetaldehydoxim gegeben und die Lösung 30 Minuten bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 100 mg (0.52 mmol) **23** und 58 mg (0.57 mmol) Triethylamin in 5 mL 1,1,2-Trichlorethan zugetropft. Es wurde weitere 30 Minuten bei 50 °C gerührt und danach drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde in 30 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 1:1).

Elutionsreihenfolge:

1. **170**,  $R_f$ : 0.42
2. **173**,  $R_f$ : 0.53

**170:**

**Ausbeute:** 80 mg (0.32 mmol/ 62 %)

blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 184 °C

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 9.55 (s, 1H, NH), 8.53 (dd,  $J$  = 5.1 Hz, 0.6 Hz, 1H, 3'-H), 8.15 (dt,  $J$  = 7.8 Hz, 0.7 Hz, 1H, 5'-H), 8.01 (dd,  $J$  = 5.1 Hz, 0.7 Hz, 1H, 4'-H), 7.64 – 7.58 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.38 – 7.30 (m, 1H, 6'-H), 6.94 (s, 1H, 4-H), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 170.0 (C-5), 160.7 (C-3), 140.6 (C-8a'), 139.2 (C-3'), 132.8 (C-9a'), 130.9 (C-4a'), 130.0 (C-1'), 129.2 (C-7'), 121.8 (C-5'), 120.9 (C-4b'), 120.6 (C-6'), 115.9 (C-4'), 111.8 (C-8), 102.8 (C-4), 11.6 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3316, 3100, 3057, 2927, 1717, 1629, 1612, 1560, 1496, 1448, 1426, 1374, 1319, 1300, 1285, 1260, 1226, 1126, 1067, 972, 881, 803, 797, 743, 624, 595, 561, 477.

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %): 249 (100) [M<sup>+</sup>], 180 (20).

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 249.0906 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 249.0902)

**HPLC-Reinheit (Methode b):** 98 % ( $\lambda$  = 210 nm), 97 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**173:****Ausbeute:** 7 mg (0.03 mmol/ 5 %)

blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 160 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 8.84 (s, 1H, 5-H), 8.55 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, 3'-H), 8.42 (s, 1H, NH), 8.17 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.96 (dd,  $J$  = 5.2 Hz, 0.7 Hz, 1H, 4'-H), 7.61 – 7.54 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.34 (ddd,  $J$  = 8.0 Hz, 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 2.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 159.2 (C-3), 156.1 (C-5), 140.5 (C-8a'), 139.7 (C-3'), 134.7 (C-9a'), 133.3 (C-1'), 130.0 (C-4a'), 129.1 (C-7'), 122.1 (C-4b', C-5'), 120.9 (C-6'), 118.0 (C-4), 114.5 (C-4'), 111.9 (C-8'), 11.0 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3422, 3057, 2925, 1627, 1566, 1499, 1455, 1420, 1396, 1317, 1279, 1236, 1122, 1067, 1023, 875, 854, 816, 747, 730, 626, 562, 543.

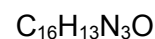
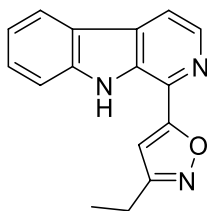
**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %): 249 (100) [M<sup>+</sup>], 220 (24), 179 (28).

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 249.0898 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 249.0902)

**HPLC-Reinheit (Methode d):** 98 % ( $\lambda$  = 210 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)





**3-Ethyl-5-(9H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)isoxazol (171)**

$$M_r = 363.30 \text{ g/mol}$$

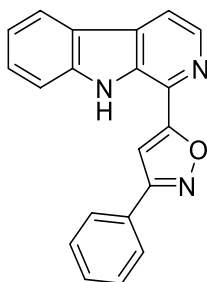
Zu einer Lösung von 139 mg (1.04 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und 12  $\mu\text{L}$  (0.16 mmol) Pyridin in 10 mL 1,1,2-Trichlorethan wurden 76 mg (1.04 mmol) Propionaldehydoxim gegeben und die Lösung 30 Minuten bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 200 mg (1.04 mmol) **23** und 116 mg (1.15 mmol) Triethylamin in 10 mL 1,1,2-Trichlorethan zugetropft. Es wurde weitere 30 Minuten bei 50 °C gerührt und danach drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde in 60 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 172 mg (0.653 mmol/ 63 %)

blassgelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	153 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.53 (s, 1H, NH), 8.52 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, 3'-H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.64 – 7.54 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.33 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6.3 Hz, 1.7 Hz, 1H, 6'-H), 6.99 (s, 1H, 4-H), 2.84 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 170.0 (C-5), 166.2 (C-3), 140.8 (C-8a'), 139.3 (C-3'), 132.9 (C-9a'), 131.1 (C-4a'), 130.2 (C-1'), 129.3 (C-7'), 121.9 (C-5'), 121.1 (C-4b'), 120.7 (C-6'), 116.0 (C-4'), 112.0 (C-8'), 101.6 (C-4), 19.7 (CH <sub>2</sub> ), 12.9 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3422, 3321, 3060, 2969, 2937, 1891, 1629, 1609, 1558, 1492, 1426, 1411, 1321, 1299, 1285, 1261, 1229, 1125, 1068, 975, 963, 833, 813, 742, 625, 598, 561.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 263 (100) [M <sup>+</sup> ], 248 (55).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 263.1063 (berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O: 263.1059)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	99 % (λ = 210 nm), 97 % (λ = 254 nm)

**3-Phenyl-5-(9H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)isoxazol (172)** $C_{20}H_{13}N_3O$  $M_r = 311.34 \text{ g/mol}$ 

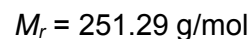
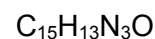
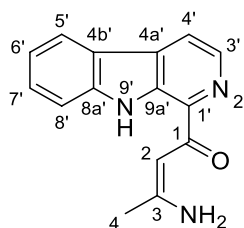
Zu einer Lösung von 139 mg (1.04 mmol) *N*-Chlorsuccinimid und 12  $\mu\text{L}$  (0.16 mmol) Pyridin in 10 mL 1,1,2-Trichlorethan wurden 126 mg (1.04 mmol) (*E*)-Benzaldehydoxim gegeben und die Lösung 30 Minuten bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 200 mg (1.04 mmol) **23** und 116 mg (1.15 mmol) Triethylamin in 10 mL 1,1,2-Trichlorethan zugetropft. Es wurde weitere 30 Minuten bei 50 °C gerührt und danach drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde in 60 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 3:1).

**Ausbeute:** 131 mg (0.421 mmol/ 40 %)

blassgelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	166 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.64 (s, 1H, NH), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, 3'-H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 5'-H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.99 – 7.91 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.68 – 7.59 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.56 – 7.48 (m, 3H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.44 (s, 1H, 4-H), 7.34 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 6.4 Hz, 1.7 Hz, 1H, 6'-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 171.3 (C-5), 163.4 (C-3), 141.2 (C-8a'), 139.7 (C-3'), 133.2 (C-9a'), 131.3 (C-4a'), 130.7 (C-4''), 130.3 (C-1'), 129.6 (C-7'), 129.4 (C-3'', C-5''), 129.2 (C-1''), 127.3 (C-2'', C-6''), 122.2 (C-5'), 121.3 (C-4b'), 121.0 (C-6'), 116.4 (C-4'), 112.3 (C-8'), 100.3 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3424, 3230, 3058, 1653, 1630, 1611, 1557, 1493, 1441, 1399, 1323, 1286, 1229, 757, 739, 684, 566.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 311 (100) [M <sup>+</sup> ], 283 (15).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 311.1063 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O: 311.1059)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(Z)-3-Amino-1-(9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)but-2-en-1-on (174)**

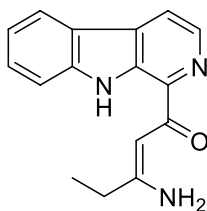
Zu einer Lösung von 150 mg (0.602 mmol) (**170**) in 12 mL Ethanol wurden 25 mg Palladium/Aktivkohle (10 %) und 425 mg (8.05 mmol) Kaliumhydroxid gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck drei Stunden hydriert. Anschließend wurde über Kieselgel filtriert, der Rückstand mit einem Gemisch von Dichlormethan/Methanol (19:1) nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 151 mg (0.600 mmol/ 99 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	195 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 10.69 (s, 1H, NH), 10.24 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H, 3'-H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 7.9 Hz, 0.9 Hz, 1H, 5'-H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 5.1 Hz, 0.7 Hz, 1H, 4'-H), 7.60 – 7.53 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.29 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 5.5 Hz, 2.6 Hz, 1H, 6'-H), 6.71 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 5.31 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ), 2.16 (s, 3H, 4-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 190.4 (C-1), 163.9 (C-3), 141.1 (C-8a'), 138.4 (C-1'), 137.9 (C-3'), 136.0 (C-9a'), 131.2 (C-4a'), 128.9 (C-7'), 121.9 (C-5'), 121.0 (C-4b'), 120.2 (C-6'), 117.4 (C-4'), 111.9 (C-8'), 92.2 (C-2), 23.2 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3422, 3302, 3129, 1633, 1610, 1587, 1530, 1488, 1428, 1318, 1281, 1256, 1217, 1145, 1067, 806, 746, 638, 569, 537.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 251 (100) [M <sup>+</sup> ], 222 (60), 182 (75).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 251.1060 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O: 251.1059)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**(Z)-3-Amino-1-(9H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)pent-2-en-1-on (178)** $C_{16}H_{15}N_3O$  $M_r = 265.32 \text{ g/mol}$ 

Zu einer Lösung von 145 mg (0.551 mmol) **171** in 12 mL Ethanol wurden 23 mg Palladium/Aktivkohle (10 %) und 415 mg (7.38 mmol) Kaliumhydroxid gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck drei Stunden hydriert. Anschließend wurde über Kieselgel filtriert, der Rückstand mit einem Gemisch von Dichlormethan/Methanol (19:1) nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

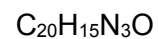
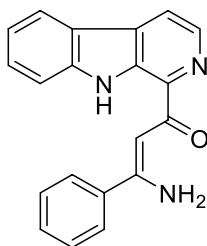
**Ausbeute:** 130 mg (0.490 mmol/ 89 %)

gelber Feststoff



---

<b>Schmelzpunkt:</b>	139 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 10.73 (s, 1H, NH), 10.33 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H, 3'-H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, 5'-H), 8.04 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.58 – 7.51 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.28 (ddd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 5.6 Hz, 2.5 Hz, 1H, 6'-H), 6.74 (s, 1H, 2-H), 5.39 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ), 2.41 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H, 4-H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H, 5-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 190.5 (C-1), 169.2 (C-3), 140.9 (C-8a'), 138.3 (C-1'), 137.7 (C-3'), 135.8 (C-9a'), 131.0 (C-4a'), 128.7 (C-7'), 121.7 (C-5'), 120.8 (C-4b'), 120.0 (C-6'), 117.2 (C-4'), 111.8 (C-8'), 90.7 (C-2), 30.1 (C-4), 12.3 (C-5).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3423, 3057, 2973, 1718, 1609, 1528, 1491, 1454, 1426, 1341, 1317, 1282, 1250, 1216, 1142, 1065, 811, 754, 636.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 265 (100) [M <sup>+</sup> ], 250 (70), 236 (80), 222 (28), 168 (44).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 265.1223 (berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O: 265.1215)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**Z)-3-Amino-3-phenyl-1-(9H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)prop-2-en-1-on (179)**

$$M_r = 313.36 \text{ g/mol}$$

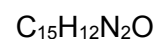
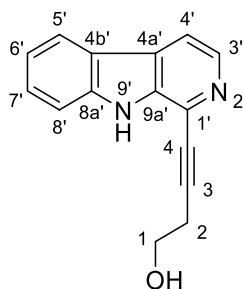
Zu einer Lösung von 111 mg (0.357 mmol) **172** in 7 mL Ethanol wurden 15 mg Palladium/Aktivkohle (10 %) und 268 mg (4.78 mmol) Kaliumhydroxid gegeben und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck drei Stunden hydriert. Anschließend wurde über Kieselgel filtriert, der Rückstand mit einem Gemisch von Dichlormethan/Methanol (19:1) nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

**Ausbeute:** 84 mg (0.27 mmol/ 75 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	221 °C (Zersetzung)
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 10.74 (s, 1H, NH), 10.48 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H, 3'-H), 8.15 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, 5'-H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.60 – 7.53 (m, 2H, 7'-H, 8'-H), 7.53 – 7.42 (m, 3H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.32 – 7.28 (m, 1H, 6'-H), 7.20 (s, 1H, 2-H), 5.60 (s, 1H, NH <sub>2</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 191.0 (C-1), 163.2 (C-3), 140.9 (C-8a'), 138.3 (C-1'), 137.8 (C-3'), 137.3 (C-1''), 135.9 (C-9a'), 131.1 (C-4a'), 130.80 (C-4''), 129.0 (C-3'', C-5''), 128.7 (C-7'), 126.5 (C-2'', C-6''), 121.7 (C-5'), 120.8 (C-4b'), 120.1 (C-6'), 117.4 (C-4'), 111.8 (C-8'), 91.6 (C-2).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3448, 3406, 3055, 2924, 1602, 1590, 1561, 1527, 1486, 1423, 1337, 1313, 1283, 1264, 1235, 1214, 1136, 1061, 812, 740.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 313 (100) [M <sup>+</sup> ], 284 (95), 146 (39).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 313.1225 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O: 313.1215)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**4-(9H-pyrido[3,4-b]indol-1-yl)but-3-yn-1-ol (185)**

$$M_r = 236.27 \text{ g/mol}$$

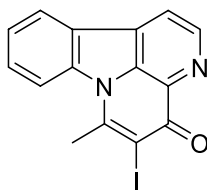
Unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 400 mg (1.62 mmol) 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**), 59 mg (0.081 mmol) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> und 62 mg (0.32 mmol) Kupfer(I)iodid in einem Gemisch von 4.5 mL THF und 5 mL Triethylamin, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, suspendiert. Anschließend wurden 136 mg (1.94 mmol) 3-Butin-1-ol, gelöst in 0.5 mL THF, durch das zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde, langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 50 mL einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung hinzugegeben und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Ethylacetat).

**Ausbeute:** 272 mg (1.15 mmol/ 71 %)

blassgelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	189 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 11.59 (s, 1H, NH), 8.45 – 8.26 (m, 1H, 3'-H), 8.23 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, 5'-H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 8'-H), 7.57 (ddd, <i>J</i> = 8.1 Hz, 7.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.26 (ddd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 6'-H), 5.01 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H, OH), 3.74 (dt, <i>J</i> = 6.9 Hz, 5.7 Hz, 2H, 1-H), 2.75 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H, 2-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 140.6 (C-8a'), 138.5 (C-3'), 137.3 (C-9a'), 128.5 (C-7'), 127.7 (C-4a'), 126.9 (C-1'), 122.0 (C-5'), 120.9 (C-4b'), 119.7 (C-6'), 114.6 (C-4'), 112.2 (C-8'), 93.2 (C-3), 78.2 (C-4), 59.6 (C-1), 23.7 (C-2).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3440, 2955, 2872, 2226, 1627, 1565, 1498, 1469, 1454, 1428, 1320, 1279, 1238, 1053, 743, 570.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 236 (85) [M <sup>+</sup> ], 206 (100), 205 (95).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 236.0952 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O: 236.0950)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	98 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-Iod-6-methyl-4*H*-indolo[3,2,1-*de*][1,5]naphthyridin-4-on (187)** $C_{15}H_9IN_2O$  $M_r = 360.15 \text{ g/mol}$ 

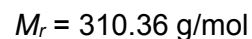
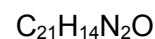
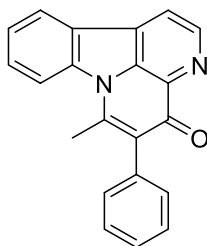
Zu einer Lösung von 240 mg (1.03 mmol) Norisotuboflavin (**10**) in 30 mL DMF wurden 634 mg (2.05 mmol) *N*-Iodsaccharin gegeben und 2 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 3:1).

**Ausbeute:** 168 mg (0.466 mmol/ 46 %)

gelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	216 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.02 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, 2-H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1.3 Hz, 1H, 11-H), 8.11 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, 1-H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.74 – 7.67 (m, 1H, 9-H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, 10-H), 3.37 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	δ (ppm) = 174.1 (C-4), 148.6 (C-6), 147.3 (C-2), 140.2 (C-7a), 134.5 (C-11c), 133.3 (C-3a, C-11b), 131.2 (C-9), 125.3 (C-10), 125.0 (C-11a), 123.8 (C-11), 117.9 (C-1), 115.2 (C-8), 99.4 (C-5), 27.9 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3428, 3065, 2923, 1620, 1602, 1526, 1486, 1465, 1436, 1415, 1328, 1287, 1257, 1198, 1164, 1137, 1044, 1010, 800, 745, 717, 595.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 360 (100) [M <sup>+</sup> ], 233 (35).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 359.9765 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> IN <sub>2</sub> O: 359.9760)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	95 % (λ = 210 nm), 95 % (λ = 254 nm)

**6-Methyl-5-phenyl-4H-indolo[3,2,1-de][1,5]naphthyridin-4-on (188)**

110 mg (0.305 mmol) **187** wurden unter Stickstoff-Atmosphäre zusammen mit 45 mg (0.37 mmol) Phenylboronsäure und 36 mg (0.031 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in einem Gemisch von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, suspendiert und die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden der Suspension 0.5 mL einer wässrigen 2 M Caesiumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde und das Reaktionsgemisch 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur wurde in 20 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Aceton 3:1).

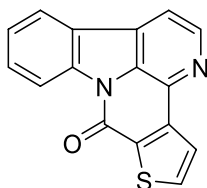
**Ausbeute:** 88 mg (0.28 mmol/ 93 %)

gelber Feststoff



---

<b>Schmelzpunkt:</b>	280 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 9.05 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, 2-H), 8.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H, 11-H), 8.11 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, 1-H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.67 (ddd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, 9-H), 7.54 – 7.45 (m, 3H, 10-H, 3'-H, 5'-H), 7.43 – 7.37 (m, 1H, 4'-H), 7.36 – 7.31 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 2.82 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	δ (ppm) = 177.4 (C-4), 146.8 (C-2), 144.7 (C-6), 140.9 (C-7a), 138.3 (C-3a), 135.2 (C-1'), 134.9 (C-11c), 133.4 (C-11b), 131.0 (C-9, C-2', C-6'), 130.6 (C-5), 128.8 (C-3', C-5'), 127.9 (C-4'), 125.5 (C-11a), 124.6 (C-10), 123.9 (C-11), 117.6 (C-1), 115.2 (C-8), 19.9 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3432, 3024, 2924, 1635, 1619, 1545, 1499, 1467, 1427, 1371, 1331, 1308, 1262, 1124, 1047, 1006, 812, 742, 724, 703, 574.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 310 (100), 309 (55) [M <sup>+</sup> ].
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 310.1102 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O: 310.1106)
<b>HPLC-Reinheit (Methode b):</b>	98 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**7H-Indolo[3,2,1-ij]thieno[2,3-c][1,5]naphthyridin-7-on (197)** $C_{16}H_8N_2OS$  $M_r = 276.31 \text{ g/mol}$ 

150 mg (0.607 mmol) 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) wurden zusammen mit 106 mg (0.680 mmol) 2-Formylphenylboronsäure und 79 mg (0.068 mmol)

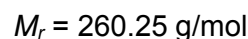
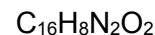
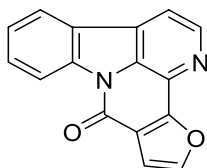
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 83 mg (0.30 mmol/ 49 %)

blassgelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	228 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 8.79 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H, 2-H), 8.67 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, 9-H), 8.48 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H, 1-H), 8.29 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 12-H), 8.21 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H, 5-H), 8.17 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H, 4-H), 7.94 – 7.88 (m, 1H, 10-H), 7.70 – 7.64 (m, 1H, 11-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 158.5 (C-7), 144.5 (C-8a), 142.1 (C-3b), 142.0 (C-12b), 141.1 (C-5), 138.6 (C-2), 137.9 (C-10), 136.4 (C-6a), 133.9 (C-12c), 130.2 (C-11), 129.3 (C-3a), 127.1 (C-12), 125.6 (C-12a), 125.4 (C-4), 119.8 (C-9), 118.6 (C-1).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3426, 3054, 3040, 2922, 2852, 1662, 1643, 1627, 1598, 1440, 1398, 1337, 1288, 1272, 1123, 1043, 963, 793, 753, 740, 670, 629.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 277 (16), 276 (100) [M <sup>+</sup> ], 248 (8), 204 (8).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 276.0353 (berechnet für C <sub>17</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> OS: 276.0357)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**7*H*-Furo[3,2-*c*]indolo[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-7-on (198)**

150 mg (0.607 mmol) 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) wurden zusammen mit 102 mg (0.680 mmol) 3-Formylfuran-2-boronsäure und 79 mg (0.068 mmol)

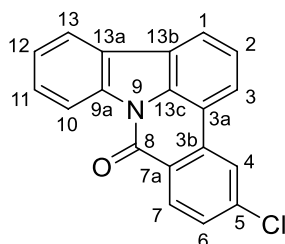
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 1:1).

**Ausbeute:** 21 mg (0.08 mmol/ 13 %)

blassgelber Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	238 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 8.72 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, 2-H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 9-H), 8.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H, 1-H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, 12-H), 7.93 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H, 5-H), 7.85 – 7.77 (m, 1H, 10-H), 7.61 – 7.53 (m, 1H, 11-H), 7.30 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H, 6-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):</b>	δ (ppm) = 160.0 (C-7), 153.7 (C-5), 149.0 (C-3b), 144.7 (C-8a), 142.3 (C-12b), 139.2 (C-2), 138.5 (C-10), 133.2 (C-12c), 130.4 (C-11), 129.6 (C-6a), 127.4 (C-12), 125.8 (C-12a), 123.4 (C-3a), 120.1 (C-9), 119.0 (C-1), 112.7 (C-6).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3427, 3138, 3100, 3053, 2922, 2853, 1923, 1816, 1736, 1675, 1654, 1621, 1598, 1552, 1494, 1470, 1449, 1416, 1325, 1314, 1282, 1229, 1201, 1164, 1139, 1087, 1065, 854, 828, 780, 752, 741.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 261 (16), 260 (100) [M <sup>++</sup> ], 220 (12).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 260.0583 (berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : 260.0586)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

**5-Chlor-8*H*-indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-8-on (202)** $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{ClNO}$  $M_r = 303.75 \text{ g/mol}$ 

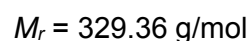
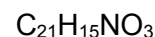
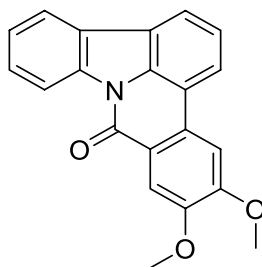
150 mg (0.609 mmol) 1-Bromcarbazol (**24**) wurden zusammen mit 144 mg (0.671 mmol) 5-Chlor-2-methoxycarbonylphenylboronsäure und 79 mg (0.068 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:1).

**Ausbeute:** 111 mg (0.365 mmol/ 61 %)

weißer Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	253 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, 10-H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, 7-H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, 4-H), 8.08 – 8.04 (m, 3H, 1-H, 2-H, 13-H), 7.63 – 7.60 (m, 1H, 11-H), 7.60 – 7.55 (m, 2H, 3-H, 6-H), 7.52 (ddd, 7.6 Hz, 7.6 Hz, 0.9 Hz, 1H, 12-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	δ (ppm) = 159.1 (C-8), 139.7 (C-3b), 138.0 (C-9a), 135.0 (C-5), 134.1 (C-13b), 130.7 (C-7), 128.5 (C-6), 128.1 (C-11), 126.1 (C-13a), 125.7 (C-3a), 125.2 (C-12), 124.3 (C-3, C-13c), 122.3 (C-4), 121.7 (C-1), 120.9 (C-13), 120.4 (C-2), 117.0 (C-10), 115.8 (C-7a).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3448, 3050, 2925, 1911, 1794, 1720, 1667, 1595, 1551, 1506, 1448, 1410, 1348, 1305, 1128, 1081, 1010, 895, 886, 832, 769, 750.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 305 (35) [M <sup>+</sup> ], 303 (100) [M <sup>+</sup> ], 240 (12), 119 (10).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 303.0447 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>10</sub> ClNO: 303.0451)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), 93 % (λ = 254 nm)

**5,6-Dimethoxy-8*H*-indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-8-on (203)**

150 mg (0.609 mmol) 1-Bromcarbazol (**24**) wurden zusammen mit 161 mg (0.671 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonylphenylboronsäure und 79 mg (0.068 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Ethylacetat 4:1).

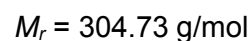
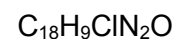
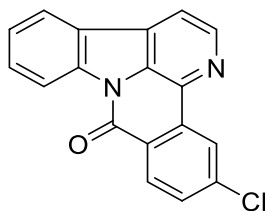
**Ausbeute:** 183 mg (0.556 mmol/ 92 %)

weißer Feststoff



---

<b>Schmelzpunkt:</b>	212 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.73 – 8.70 (m, 1H, 10-H), 8.05 (ddd, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 0.7 Hz, 1H, 13-H), 7.99 – 7.95 (m, 2H, 1-H, 3-H), 7.89 (s, 1H, 7-H), 7.58 (ddd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 7.4 Hz, 1.3 Hz, 1H, 11-H), 7.51 (s, 1H, 4-H), 7.50 – 7.45 (m, 2H, 2-H, 12-H), 4.02 (s, 3H, 5-OCH <sub>3</sub> ), 3.99 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 159.9 (C-8), 154.2 (C-5), 150.5 (C-6), 139.2 (C-9a), 134.3 (C-13c), 128.9 (C-3b), 128.3 (C-11), 126.9 (C-13a), 125.1 (C-12), 124.6 (C-13b), 124.3 (C-2), 121.8 (C-7a), 121.3 (C-13), 120.7 (C-3), 120.2 (C-1), 117.6 (C-3a), 117.4 (C-10), 110.0 (C-7), 104.0 (C-4), 56.6 (5-OCH <sub>3</sub> ), 56.6 (6-OCH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3434, 3054, 2987, 2949, 2831, 1736, 1663, 1606, 1521, 1439, 1369, 1339, 1302, 1269, 1211, 1126, 1094, 1061, 1024, 870, 807, 769, 754, 741, 603, 605, 475.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 330 (24), 329 (100) [M <sup>+</sup> ], 286 (26), 164 (14), 58 (24).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 329.1046 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> : 329.1052)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), 97 % (λ = 254 nm)

**5-Chlor-8*H*-benzo[*c*]indolo[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-8-on (204)**

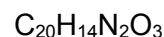
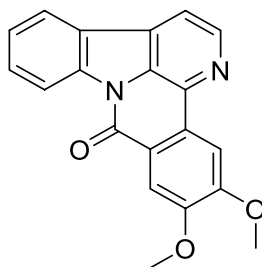
150 mg (0.607 mmol) 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) wurden zusammen mit 144 mg (0.671 mmol) 5-Chlor-2-methoxycarbonylphenylboronsäure und 79 mg (0.068 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Isohexan/Dichlormethan 1:1).

**Ausbeute:** 102 mg (0.335 mmol/ 56 %)

weißer Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	236 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.78 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, 2-H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, 4-H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 10-H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, 7-H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, 13-H), 7.91 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, 1-H), 7.73 – 7.68 (m, 1H, 11-H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2.1 Hz, 1H, 6-H), 7.55 – 7.50 (m, 1H, 12-H).
<b><sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	δ (ppm) = 158.5 (C-8), 145.2 (C-2), 140.4 (C-5), 138.8 (C-9a), 135.8 (C-3b), 134.3 (C-3a), 130.7 (C-11), 130.5 (C-7), 130.4 (C-13b, C-13c), 130.1 (C-6), 127.2 (C-7a), 125.5 (C-12), 124.5 (C-13a), 123.1 (C-4), 122.5 (C-13), 117.1 (C-10), 115.8 (C-1).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3441, 3070, 1729, 1675, 1637, 1595, 1595, 1553, 1481, 1444, 1413, 1349, 1336, 1293, 1267, 1134, 1074, 1027, 898, 837, 793, 748, 743, 687, 666, 591.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 306 (33) [M <sup>+</sup> ], 304 (100) [M <sup>+</sup> ], 241 (10).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 304.0387 (berechnet für C <sub>18</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O: 304.0403)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), 98 % (λ = 254 nm)

**5,6-Dimethoxy-8*H*-benzo[*c*]indolo[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-8-on (205)**

$$M_r = 330.34 \text{ g/mol}$$

150 mg (0.607 mmol) 1-Brom- $\beta$ -carbolin (**22**) wurden zusammen mit 161 mg (0.671 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonylphenylboronsäure und 79 mg (0.068 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten mit Stickstoff durchströmt worden war, wurde die Suspension 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Suspension 1 mL einer wässrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC aufgereinigt (Dichlormethan/Ethylacetat 14:1).

**Ausbeute:** 102 mg (0.506 mmol/ 84 %)

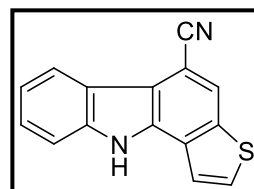
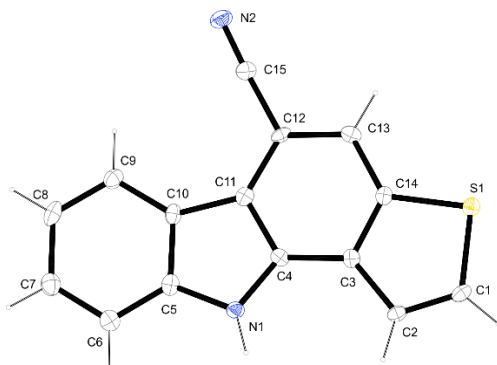
weißer Feststoff

---

<b>Schmelzpunkt:</b>	240 °C
<b><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.63 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H, 2-H), 8.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 10-H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H, 13-H), 7.96 (s, 1H, 4-H), 7.80 – 7.77 (m, 2H, 1-H, 7-H), 7.68 – 7.63 (m, 1H, 11-H), 7.51 – 7.45 (m, 1H, 12-H), 4.03 (s, 3H, 5-OCH <sub>3</sub> ), 3.98 (s, 3H, 6-OCH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	159.2 (C-8), 154.5 (C-5), 151.6 (C-6), 145.0 (C-2), 139.8 (C-9a), 136.2 (C-3a), 130.8 (C-11), 130.4 (C-13b), 130.2 (C-13c), 130.0 (C-3b), 125.5 (C-12), 125.4 (C-13a), 123.4 (C-7a), 122.9 (C-13), 117.5 (C-10), 114.9 (C-1), 110.0 (C-7), 104.5 (C-4), 56.8 (5-OCH <sub>3</sub> ), 56.6 (6-OCH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3432, 3085, 3010, 2967, 2937, 1972, 1735, 1675, 1636, 1600, 1513, 1463, 1438, 1369, 1338, 1319, 1298, 1259, 1246, 1216, 1136, 1097, 1025, 877, 755, 696, 602.
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %): 331 (22), 330 (100) [M <sup>+</sup> ], 287 (22), 216 (14), 165 (10), 43 (20).
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 330.0997 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> : 330.1004)
<b>HPLC-Reinheit (Methode a):</b>	> 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm)

## 6.3 Kristallstrukturdaten

### Kristallstrukturdaten für Verbindung 64



Crystallographic data. C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>S\_tv059\_bracher

net formula	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> S
<i>M<sub>r</sub></i> /g mol <sup>-1</sup>	248.30
crystal size/mm	0.100 × 0.100 × 0.060
<i>T</i> /K	100(2)
radiation	MoKα
diffractometer	'Bruker D8Venture'
crystal system	orthorhombic
space group	'P 21 21 21'
<i>a</i> /Å	3.9442(2)
<i>b</i> /Å	16.4875(8)
<i>c</i> /Å	17.5240(9)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1139.59(10)
<i>Z</i>	4
calc. density/g cm <sup>-3</sup>	1.447
μ/mm <sup>-1</sup>	0.263
absorption correction	multi-scan
transmission factor range	0.8897–0.9580
refls. measured	19139
<i>R</i> <sub>int</sub>	0.0873

## Experimenteller Teil

---

mean $\sigma(I)/I$	0.0390
$\theta$ range	3.393–25.36
observed refls.	2009
$x, y$ (weighting scheme)	0.0, 1.3998
hydrogen refinement	constr
Flack parameter	0.2(2)
refls in refinement	2101
parameters	233
restraints	52
$R(F_{\text{obs}})$	0.0453
$R_w(F^2)$	0.1068
$S$	1.261
shift/error <sub>max</sub>	0.021
max electron density/e $\text{\AA}^{-3}$	0.201
min electron density/e $\text{\AA}^{-3}$	–0.228

Struktur vollständig fehlgeordnet, Verhältnis der Besetzungszahlen 0.89/0.11. Hauptkomponente anisotrop verfeinert, Nebenkomponekte isotrop. Abbildung zeigt nur Hauptkomponente.





## 7. Biologische Testmethoden

### 7.1 Agar-Diffusions-Test

Von den zu testenden Verbindungen werden 1 %ige Stammlösungen (m/V) in DMSO oder Methanol hergestellt und jeweils 3.0 µL davon auf Testplättchen (Durchmesser 6 mm) der Firma Macherey-Nagel aufgetragen. Dies entspricht 30 µg Substanz je Filterplättchen. Als Referenzsubstanzen werden Clotrimazol (**207**, Antimykotikum) und Tetracyclin-Hydrochlorid (**206**, Antibiotikum) verwendet. Von diesen Referenzen werden jeweils 1 %ige Stammlösungen (m/V) in Methanol hergestellt. Jeweils 3.0 µL dieser Stammlösungen werden auf Testplättchen aufgetragen. Das entspricht einer Menge von 30 µg Substanz pro Filterplättchen. Die Testplättchen werden vor dem Aufbringen auf die Testplatten 24 Stunden zum Trocknen stehen gelassen.

Als Lösungsmittel wird DMSO aufgrund seiner sehr guten Lösungseigenschaften für alle Substanzen mit Ausnahme von Verbindung **202** und **204** verwendet, die in Methanol gelöst werden. Im Gegensatz zu den üblicherweise für den Test verwendeten Lösungsmitteln Methanol und Ethanol ist DMSO nur schwer verdampfbar. Blindproben mit Testplättchen auf welche 10 µL reines DMSO aufgetragen wurde zeigten jedoch, dass durch die Verwendung von DMSO kein unerwünschter Einfluss auf das Keimwachstum oder die Struktur des Gelgerüsts auftritt.

Die Pilze und Bakterien werden von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) in Braunschweig bezogen und entsprechend der mitgelieferten Vorschriften in einer Flüssigkultur angezüchtet.

Als Nährmedium wird für *Candida glabrata*, *Hyphopichia burtonii*, *Yarrowia lipolytica*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas marginalis*, *Streptococcus entericus* und *Staphylococcus equorum* ein All-Culture Agar (AC-Agar) der Firma Sigma eingesetzt.

Für die Herstellung des Nährmediums werden 35.2 g AC-Agar und 20 g Agar in einem Liter Wasser suspendiert und anschließend autoklaviert. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden je 15 mL des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und anschließend eine Stunde gekühlt.

Für den Schimmelpilz *Aspergillus niger* kommt ein Potato-Agar zum Einsatz. Hierfür werden 32 g Potato-Dextrose Agar und 20 g Agar in einem Liter Wasser suspendiert und autoklaviert. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden ebenfalls je 15 ml des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und anschließend eine Stunde gekühlt.

Die festen Agar-Böden werden mit einem mit einer Flüssigkultur des jeweiligen Keims getränkten Wattestäbchen bestrichen und sofort mit je vier Substanzplättchen, sowie dem als Blindwert und dem als Referenz präparierten Plättchen belegt.

Daraufhin werden die präparierten Agar-Platten 36 Stunden inkubiert. Die Inkubation bei Bakterien findet bei 32.1 °C und bei Pilzen bei 28.0 °C statt. Der Durchmesser der Hemmhöfe wird manuell ausgemessen.

Die in Abschnitt 4.1.1 angegebenen Werte für die Testsubstanzen stammen aus Einzelbestimmungen. Die Angaben für die Referenzsubstanzen stellen Mittelwerte aus 16 Bestimmungen dar.

Der Test wurde in Anlehnung an DIN 58940-1 durchgeführt.

## 7.2 MTT-Test

Der MTT-Test wird an Zellen der humanen Leukämiezelllinie HL-60 durchgeführt. Es werden jeweils 10 mM Stammlösungen in DMSO von den zu untersuchenden Testsubstanzen hergestellt, die dann bis zu zehnmal nacheinander im Verhältnis 1:2 verdünnt werden.

Der Nullwert enthält 1  $\mu$ L DMSO, die Kontrollzellen werden mit reinem Nährmedium versetzt, d.h. weder mit DMSO noch mit Testsubstanz. Als Positivkontrolle wird eine Lösung des Detergens Triton® X-100 in einer Endkonzentration von 1 g/mL verwendet.

In einer Mikrotiterplatte werden je 99  $\mu$ L einer Suspension von HL-60-Zellen mit einer Dichte von ca.  $9 \times 10^5$  Zellen je Milliliter vorgelegt. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden werden in die entsprechenden Wells je 1  $\mu$ L von der entsprechenden Verdünnung der Testlösung bzw. von reinem DMSO oder von der Triton X-100-Stammlösung der Konzentration 0.1 mg/ml gegeben. Daraufhin wird die Platte 24 Stunden bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert.

Jedes Well wird anschließend mit 10  $\mu$ L einer MTT-Stammlösung von 5 mg MTT (**208**) in 1.0 ml Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) versetzt und weitere zwei Stunden unter den o.a. Bedingungen inkubiert. Nach Zugabe von je 190  $\mu$ L DMSO wird eine weitere Stunde gewartet, dabei wird die Platte gelegentlich gerüttelt. Die Quantifizierung des entstandenen Farbstoffs erfolgt photometrisch an einem ELISA-Reader bei einer Messwellenlänge von  $\lambda = 550$  nm (Fa. SLT Spectra, Crailsheim) oder  $\lambda = 570$  nm (MRX II Microplate Reader der Firma Dynex, Denkendorf, Deutschland). Anschließend werden die Ergebnisse statistisch ausgewertet. Die Berechnung der IC<sub>50</sub>-Werte erfolgt mit der Software Prism 4 (Firma GraphPad, La Jolla, USA).

### 7.3 Testung auf Kinase-inhibitorische Aktivität

Die Testung wurde im Rahmen einer Kooperation von Dr. L. Meijer und Mitarbeitern, ManRos Therapeutics, Roscoff, Frankreich, in Anlehnung an Literatur [178] durchgeführt.

#### Pufferlösungen

Puffer A: 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA (MW 380.4), 1 mM DTT (MW 154.2), 25 mM Tris/HCl (MW 121.1) and 50 µg/mL Heparin.

Puffer C: 20 mM β-Glycerophosphat, 10 mM p-Nitrophenylphosphat, 25 mM MOPS, 5 mM EGTA, 15 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT and 0.1 mM Natriumvanadat.

#### Proteinkinase-Assay

Die Kinase-Aktivitäten werden in Puffer A oder C mit dem entsprechenden Substrat in Gegenwart von 15 µM [ $\gamma$ <sup>33</sup>P]-ATP (3,000 Ci/mmol; 10 mCi/mL, PerkinElmer, Courtaboeuf, France) in einem Endvolumen von 30 µL gemessen. Die Assays starten nach Zugabe von radioaktiv markiertem ATP. Nach einer Inkubationszeit von 30 min bei 30 °C wird die Reaktion gestoppt, indem Aliquote des Inkubationsansatzes mit einem FilterMate Harvester (Packard) auf einen P81-Phosphocellulose-Filter (GE Healthcare) gegeben werden. Die Filter werden mit 1 %iger Phosphorsäure gewaschen. Es werden 20 µL Scintillation-Fluid zugegeben und die aufgenommene Radioaktivität mit einem Packard Counter gemessen. Die Blank-Werte werden abgezogen und die Kinase-Aktivität durch die Menge des aufgenommenen radioaktiven [ $\gamma$ <sup>33</sup>P]-Phosphats (in pmol) berechnet. Die Kinase-Aktivitäten werden in Prozent der maximalen Kinase-Aktivität, die in Abwesenheit des Inhibitors bestimmt wird, angegeben. Zur Kontrolle wird das Experiment noch in der gleichen Verdünnung mit DMSO durchgeführt.

#### Proteinkinasen

CDK1/cyclin B werden aus der M-Phase des Zellzyklus der Oocyten des Eisseesterns *Marthasterias glacialis* durch Affinitätschromatographie an p9-Sepharose-Partikeln isoliert [179]. Die Kinase-Aktivität wird in Puffer A bestimmt mit 1 mg Histon H1/mL bestimmt.

CDK2/cyclin A (human, recombinant, exprimiert in Insektenzellen) und CDK5/p25 (human, recombinant, exprimiert in *E. coli*) werden untersucht, wie oben beschrieben für

CDK1/cyclin B.

CDK9/cyclin T (human, recombinant, exprimiert in Insektenzellen) werden untersucht, wie oben beschrieben für CDK1/cyclin B. Als Substrat wird Tide 7/9 (YSPTSPSYSPSTSPSYSPSTSPSKKKK, Proteogenix, Oberhausbergen, France) (500 µM) verwendet.

CK1 $\delta/\epsilon$  werden aus nativen porzinen Gehirnzellen durch Affinitätschromatographie an Axin-2-Partikeln isoliert [180]. Dabei werden CK1 $\delta/\epsilon$  wie oben beschrieben für CDK1/cyclin B untersucht, jedoch in Puffer C. Als Substrat wird das CK1-spezifische Peptid (CKs: RRKHAAIGSpAYSITA, Proteogenix, Oberhausbergen, France) (1 mM) verwendet.

CLK1 (human, recombinant, exprimiert in *E. coli* als GST-Fusions-Protein) wird in Puffer A (+ 0.15 mg BSA/mL) mit RS Peptid (GRSRSRSRSR, Proteogenix, Oberhausbergen, France) (1  $\mu$ g/Assay) untersucht.

DYRK1A (human, recombinant exprimiert in *E. coli* als GST-Fusions-Protein) wird durch Affinitätschromatographie an Glutathion-Agarose-Partikeln isoliert und untersucht wie oben beschrieben für CDK1/cyclin B. Als Substrat wird Woodtide (KKISGRLLSPIMTEQ, Proteogenix, Oberhausbergen, France) (1.5  $\mu$ g/assay), ein Überrest des Transkriptionsfaktors FKHR, verwendet.

GSK-3 $\alpha/\beta$  (porzine Gehirnzellen, nativ, Affinitätschromatographie an Axin-1-Partikeln [181]) werden untersucht, wie oben beschrieben für CDK1/cyclin B. Es wird das GSK-3-spezifische Substrat (GS-1: YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQSpEDEEE; Sp bedeutet phosphoryliertes Serin, Proteogenix, Oberhausbergen, France) (250  $\mu$ M) verwendet.



## 8. Abkürzungsverzeichnis

### Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström ( $10^{-10}$ m)
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
BOM	Benzyloxymethyl
bzw:	beziehungsweise
$\text{CHCl}_3$	Chloroform
CI	Chemische Ionisation
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
cm	Zentimeter
d	Dublett
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett eines Doppeldubletts
$\delta$	Chemische Verschiebung in der NMR-Spektroskopie (ppm)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEM	Diethoxymethyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESI	Elektrospray-Ionisation
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
et al.	et alii (und andere)
eV	Elektronenvolt
FSC	Flash-Säulenchromatographie
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massen-Spektrometrie
h	Stunde
HPLC	Hochleistungsflüssigkeits-Chromatographie

## Abkürzungsverzeichnis

---

HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	inhibitory concentration (Konzentration eines Inhibitors, bei der die halbmaximale Inhibition am Enzym beobachtet wird)
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante in der NMR-Spektroskopie
$\lambda$	Wellenlänge
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
m	Multiplett
M	molar (Mol je Liter)
MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl
MeOH	Methanol
MOM	Methoxymethyl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
mL	Milliliter
mmol	Millimol
mol	Mol
M <sub>r</sub>	Relative molare Masse
MS	Massenspektrometrie
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoniumbromid
μM	mikromolar
nM	nanomolar
nm	Nanometer
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernspinmagnetresonanz)
MW	Mikrowellen-Bedingungen
m/z	Masse je Ladungseinheit
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl (cm <sup>-1</sup> )
μg	Mikrogramm
μL	Mikroliter
ppm	parts per million
q	Quartett
rel.	relativ
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett



## Abkürzungsverzeichnis

---

SAR	Struktur-Activity Relationship
SEM	Trimethylsilylethoxymethyl
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TH	Totaler Hemmhof
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan (NMR), Trimethylsilyl- (Synthesen)
WH	Wachstumshemmung
UV	Ultraviolett
z.B.	zum Beispiel



## 9. Literaturverzeichnis

1. Juhasz, A.L. and R. Naidu, *Bioremediation of high molecular weight polycyclic aromatic hydrocarbons: a review of the microbial degradation of benzo [a] pyrene*. International biodeterioration & biodegradation, 2000. **45**(1): p. 57-88.
2. Hecht, S.S., *Tobacco smoke carcinogens and lung cancer*. Journal of the national cancer institute, 1999. **91**(14): p. 1194-1210.
3. Slaga, T., et al., *Marked differences in the skin tumor-initiating activities of the optical enantiomers of the diastereomeric benzo (a) pyrene 7, 8-diol-9, 10-epoxides*. Cancer research, 1979. **39**(1): p. 67-71.
4. Thakker, D., et al., *Metabolism of benzo [a] pyrene VI. Stereoselective metabolism of benzo [a] pyrene and benzo [a] pyrene 7, 8-dihydrodiol to diol epoxides*. Chemico-biological interactions, 1977. **16**(3): p. 281-300.
5. Verma, N., et al., *Review on proteomic analyses of benzo [a] pyrene toxicity*. Proteomics, 2012. **12**(11): p. 1731-1755.
6. Kunick, C. and A.M. Egert-Schmidt, *Die kurze Geschichte der Proteinkinase-Inhibitoren. Jung, kompetitiv, erfolgreich*. Pharmazie in unserer Zeit, 2008. **37**(5): p. 360-368.
7. Weiss, R.B. *The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?* in *Seminars in oncology*. 1992.
8. Gewirtz, D., *A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin*. Biochemical pharmacology, 1999. **57**(7): p. 727-741.
9. Mutschler E., G.G., Kroemer H. K., Ruth P., Schäfer-Korting M., *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 2008.
10. Gonsette, R., *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: when and how to treat?* Journal of the neurological sciences, 2003. **206**(2): p. 203-208.
11. Minotti, G., et al., *Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity*. Pharmacological reviews, 2004. **56**(2): p. 185-229.
12. Wall, M.E., et al., *Plant Antitumor Agents. I. The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from Camptotheca acuminata*<sup>1,2</sup>. Journal of the American Chemical Society, 1966. **88**(16): p. 3888-3890.
13. Gottlieb, J.A., et al., *Preliminary pharmacologic and clinical evaluation of camptothecin sodium (NSC-100880)*. Cancer chemotherapy reports. Part 1, 1970. **54**(6): p. 461.
14. Creaven, P. and L. Allen, *Renal clearance of camptothecin (NSC-100880): effect of urine volume*. Cancer chemotherapy reports. Part 1, 1973. **57**(2): p. 175.
15. Hsiang, Y.-H., et al., *Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I*. Journal of Biological Chemistry, 1985. **260**(27): p. 14873-14878.
16. Hsiang, Y.-H. and L.F. Liu, *Identification of mammalian DNA topoisomerase I as an intracellular target of the anticancer drug camptothecin*. Cancer research, 1988. **48**(7): p. 1722-1726.
17. Tsao, Y.-P., et al., *Interaction between replication forks and topoisomerase I-DNA cleavable complexes: studies in a cell-free SV40 DNA replication system*. Cancer research, 1993. **53**(24): p. 5908-5914.
18. Kunitomo, T., et al., *Antitumor activity of 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxycamptothecin, a novel water-soluble derivative of camptothecin, against murine tumors*. Cancer research, 1987. **47**(22): p. 5944-5947.
19. Kawato, Y., et al., *Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11*. Cancer research, 1991. **51**(16): p. 4187-4191.
20. Basili, S. and S. Moro, *Novel camptothecin derivatives as topoisomerase I inhibitors*. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2009. **19**(5): p. 555-574.

21. Barry, V.C., et al., *A new series of phenazines (rimino-compounds) with high antituberculosis activity*. Nature, 1957. **179**: p. 1013-1015.
22. BROWNE, S.G. and L. Hogerzeil, " *B 663*" in the treatment of leprosy. Preliminary report of a pilot trial. Leprosy review, 1962. **33**: p. 6-10.
23. Dutta, R., *Clofazimine and dapsone-a combination therapy in erythema nodosum leprosum syndrome*. Leprosy in India, 1980. **52**(2): p. 252-259.
24. Imkamp, F., *The treatment of corticosteroid-dependent lepromatous patients in persistent Erythema nodosum leprosum with clofazimine*. Leprosy review, 1973. **44**(3): p. 127-130.
25. Imkamp, F., *Clofazimine (lamprene or B663) in lepra reactions*. Leprosy review, 1981. **52**(2): p. 135.
26. Anderson, R., *The immunopharmacology of antileprosy agents*. Leprosy review, 1983. **54**(2): p. 139-144.
27. Cholo, M.C., et al., *Clofazimine: current status and future prospects*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2011: p. dkr444.
28. Adefurin, A., et al., *Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review*. Archives of disease in childhood, 2011. **96**(9): p. 874-880.
29. Van Bambeke, F., et al., *Quinolones in 2005: an update*. Clinical Microbiology and infection, 2005. **11**(4): p. 256-280.
30. Diseases, C.o.I., *The use of systemic fluoroquinolones*. Pediatrics, 2006. **118**(3): p. 1287-92.
31. Gendrel, D., et al., *Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community?* The Lancet infectious diseases, 2003. **3**(9): p. 537-546.
32. Zjawiony, J.K., et al., *Chemistry of sampangines*. Heterocycles, 1994. **2**(39): p. 779-800.
33. Marshall, K.M. and L.R. Barrows, *Biological activities of pyridoacridines*. Natural product reports, 2004. **21**(6): p. 731-751.
34. Marshall, K.M., et al., *AK37: the first pyridoacridine described capable of stabilizing the topoisomerase I cleavable complex*. Anti-Cancer Drugs, 2004. **15**(9): p. 907-913.
35. Rao, J., et al., *Sampangine, a new alkaloid from Cananga odorata*. Journal of Natural Products, 1986. **49**(2): p. 346-347.
36. Bracher, F., *Polycyclische aromatische Alkaloide, I. Synthese von Cleistopholin und Sampangin*. Liebigs Annalen der Chemie, 1989. **1989**(1): p. 87-88.
37. Manning, G., et al., *The protein kinase complement of the human genome*. Science, 2002. **298**(5600): p. 1912-1934.
38. Hanks, S.K. and T. Hunter, *Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification*. The FASEB journal, 1995. **9**(8): p. 576-596.
39. Winckler, T., I. Zündorf, and T. Dingermann, *Protein-Tyrosinkinase als Wirkstoff-Targets. Eine wichtige Gruppe intrazellulärer Regulatoren*. Pharmazie in unserer Zeit, 2008. **37**(5): p. 370-380.
40. Hilz, N., Dissertation, LMU München, 2011.
41. Johnson, K.W. and K.A. Smith, *Molecular cloning of a novel human cdc2/CDC28-like protein kinase*. Journal of Biological Chemistry, 1991. **266**(6): p. 3402-7.
42. Du, C., et al., *Protein phosphorylation plays an essential role in the regulation of alternative splicing and sex determination in Drosophila*. Molecular cell, 1998. **2**(6): p. 741-750.
43. Prasad, J. and J.L. Manley, *Regulation and substrate specificity of the SR protein kinase Clk/Sty*. Molecular and cellular biology, 2003. **23**(12): p. 4139-4149.
44. Matlin, A.J., F. Clark, and C.W. Smith, *Understanding alternative splicing: towards a cellular code*. Nature reviews Molecular cell biology, 2005. **6**(5): p. 386-398.
45. Black, D.L., *Mechanisms of alternative pre-messenger RNA splicing*. Annual review of biochemistry, 2003. **72**(1): p. 291-336.
46. Nilsen, T.W. and B.R. Graveley, *Expansion of the eukaryotic proteome by alternative splicing*. Nature, 2010. **463**(7280): p. 457-463.

- 
47. Modrek, B. and C. Lee, *A genomic view of alternative splicing*. Nature genetics, 2002. **30**(1): p. 13-19.
  48. Bourgeois, C.F., F. Lejeune, and J. Stévenin, *Broad Specificity of SR (Serine / Arginine) Proteins in the Regulation of Alternative Splicing of Pre-Messenger RNA*. Progress in nucleic acid research and molecular biology, 2004. **78**: p. 37-88.
  49. Colwill, K., et al., *The Clk/Sty protein kinase phosphorylates SR splicing factors and regulates their intranuclear distribution*. The EMBO Journal, 1996. **15**(2): p. 265-275.
  50. Duncan, P.I., et al., *The Clk2 and Clk3 dual-specificity protein kinases regulate the intranuclear distribution of SR proteins and influence pre-mRNA splicing*. Experimental cell research, 1998. **241**(2): p. 300-308.
  51. Stamm, S., *Regulation of alternative splicing by reversible protein phosphorylation*. Journal of Biological Chemistry, 2008. **283**(3): p. 1223-1227.
  52. Faustino, N.A. and T.A. Cooper, *Pre-mRNA splicing and human disease*. Genes & development, 2003. **17**(4): p. 419-437.
  53. Venables, J.P., *Aberrant and alternative splicing in cancer*. Cancer research, 2004. **64**(21): p. 7647-7654.
  54. Soundararajan, M., et al., *Structures of Down syndrome kinases, DYRKs, reveal mechanisms of kinase activation and substrate recognition*. Structure, 2013. **21**(6): p. 986-996.
  55. Yoshida, K., *Role for DYRK family kinases on regulation of apoptosis*. Biochemical pharmacology, 2008. **76**(11): p. 1389-1394.
  56. Müller, J.W., Dissertation, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2004.
  57. Becker, W., *Dyrk1a*. UCSD-Nature Molecule Pages, UCSD-Nature Signaling Gateway ([www.signaling-gateway.org](http://www.signaling-gateway.org)), 2008.
  58. Becker, W. and W. Sippl, *Activation, regulation, and inhibition of DYRK1A*. FEBS journal, 2011. **278**(2): p. 246-256.
  59. Woods, Y., et al., *The kinase DYRK phosphorylates protein-synthesis initiation factor eIF2B $\epsilon$  at Ser539 and the microtubule-associated protein tau at Thr212: potential role for DYRK as a glycogen synthase kinase 3-priming kinase*. Biochem. J, 2001. **355**: p. 609-615.
  60. Kim, E.J., et al., *Dyrk1A phosphorylates  $\alpha$ -synuclein and enhances intracellular inclusion formation*. Journal of Biological Chemistry, 2006. **281**(44): p. 33250-33257.
  61. Sitz, J.H., et al., *The Down syndrome candidate dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A phosphorylates the neurodegeneration-related septin 4*. Neuroscience, 2008. **157**(3): p. 596-605.
  62. Wegiel, J., C.X. Gong, and Y.W. Hwang, *The role of DYRK1A in neurodegenerative diseases*. FEBS journal, 2011. **278**(2): p. 236-245.
  63. Tejedor, F.J. and B. Hämmerle, *MNB/DYRK1A as a multiple regulator of neuronal development*. FEBS journal, 2011. **278**(2): p. 223-235.
  64. Arron, J.R., et al., *NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21*. Nature, 2006. **441**(7093): p. 595-600.
  65. Park, J., W.-J. Song, and K.C. Chung, *Function and regulation of Dyrk1A: towards understanding Down syndrome*. Cellular and molecular life sciences, 2009. **66**(20): p. 3235-3240.
  66. Toiber, D., et al., *Engineering DYRK1A overdosage yields Down syndrome-characteristic cortical splicing aberrations*. Neurobiology of disease, 2010. **40**(1): p. 348-359.
  67. Falke, H., et al., *10-Iodo-11 H-indolo [3, 2-c] quinoline-6-carboxylic Acids Are Selective Inhibitors of DYRK1A*. Journal of medicinal chemistry, 2015. **58**(7): p. 3131-3143.
  68. Becker, W. and E. Friedman, *Dyrk1b*. UCSD-Nature Molecule Pages, UCSD-Nature Signaling Gateway ([www.signaling-gateway.org](http://www.signaling-gateway.org)), 2008.
  69. Friedman, E., *The Kinase Mirk/dyrk1B: A Possible Therapeutic Target in Pancreatic Cancer*. Cancers, 2010. **2**(3): p. 1492.

- 
70. Aranda, S., A. Laguna, and S. de la Luna, *DYRK family of protein kinases: evolutionary relationships, biochemical properties, and functional roles*. The FASEB Journal, 2011. **25**(2): p. 449-462.
71. Becker, W., et al., *Sequence characteristics, subcellular localization, and substrate specificity of DYRK-related kinases, a novel family of dual specificity protein kinases*. Journal of Biological Chemistry, 1998. **273**(40): p. 25893-25902.
72. Becker, W., *Emerging role of DYRK family protein kinases as regulators of protein stability in cell cycle control*. Cell Cycle, 2012. **11**(18): p. 3389-3394.
73. Hafenbradl, D., et al., *Protein Kinases as Drug Targets*. Klebl, B, 2011: p. 3-43.
74. Tamaoki, T., et al., *Staurosporine, a potent inhibitor of phospholipidCa++ dependent protein kinase*. Biochemical and biophysical research communications, 1986. **135**(2): p. 397-402.
75. Rüegg, U.T. and B. Gillian, *Staurosporine, K-252 and UCN-01: potent but nonspecific inhibitors of protein kinases*. Trends in pharmacological sciences, 1989. **10**(6): p. 218-220.
76. Asano, T., et al., *A Protein Kinase Inhibitor, Fasudil (AT-877): A Novel Approach to Signal Transduction Therapy*. Cardiovascular drug reviews, 1998. **16**(1): p. 76-87.
77. Rote Liste®. 2015.
78. Wurzlbauer, A., Dissertation, LMU München, 2014.
79. Showalter, H.H., *Progress in the synthesis of canthine alkaloids and ring-truncated congeners*. Journal of natural products, 2013. **76**(3): p. 455-467.
80. Achenbach, H. and K. Biemann, *Isotuboflavine and Norisotuboflavine. Two New Alkaloids Isolated from Pleiocarpa mutica Benth. 1*. Journal of the American Chemical Society, 1965. **87**(18): p. 4177-4181.
81. Kump, C., J. Seibl, and H. Schmid, *Über die Struktur des Tuboflavins. 4. Mitteilung über Pleiocarpa-Alkaloide*. Helvetica Chimica Acta, 1963. **46**(2): p. 498-505.
82. Puzik, A. and F. Bracher, *7, 9, 12b-Triazabenz[a]aceanthrylen-8-one, the First Representative of a Novel Pentacyclic Ring System and its Biological Activities*. Letters in Organic Chemistry, 2013. **10**(8): p. 568-572.
83. Ohbashi, M.N., H.; Shudo, T., *US 6,467,021 B1*. 2002.
84. Rosenkranz, H.J., G. Botyos, and H. Schmid, *Synthese von Tuboflavin, 4-Äthyl-canthin-6-on und Canthin-6-on*. Justus Liebigs Annalen Der Chemie, 1966. **691**(1): p. 159-164.
85. Rosenkranz, H. and H. Schmid, *Notiz über die Synthese von Iso-, Noriso-und Desäthyl-tuboflavin*. Helvetica Chimica Acta, 1968. **51**(3): p. 565-568.
86. McEvoy, F.J. and G.R. Allen Jr, *Synthesis of norisotuboflavine*. The Journal of Organic Chemistry, 1969. **34**(12): p. 4199-4201.
87. Puzik, A. and F. Bracher, *A convenient approach to the canthin-4-one ring system: Total synthesis of the alkaloids tuboflavine and norisotuboflavine*. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2009. **46**(4): p. 770.
88. Puzik, A., Dissertation, LMU München, 2003.
89. Müller, J., Dissertation, LMU München, 2002.
90. Bracher, F., *Total synthesis of the pentacyclic alkaloid ascidemin*. Heterocycles, 1989. **29**(11): p. 2093-2095.
91. Bracher, F., *Polycyclic aromatic alkaloids. XII: In vitro-and in vivo-investigations of the cytotoxic marine alkaloid 2-bromoleptoclinidinone*. Die Pharmazie, 1997. **52**(1): p. 57-60.
92. Huber, K. and F. Bracher, *Cytotoxic hybrids between the aromatic alkaloids bauerine C and rutaecarpine*. Zeitschrift für Naturforschung B, 2007. **62**(10): p. 1313-1316.
93. Mink, K. and F. Bracher, *Hetero analogues of the antimicrobial alkaloids cleistopholine and sampangine*. Archiv der Pharmazie, 2007. **340**(8): p. 429-433.
94. Raeder, S. and F. Bracher, *A Novel Approach to the Pyrdoacridine Ring System: Synthesis of the Topoisomerase Inhibitor 13-Deazaascididemin*. Archiv der Pharmazie, 2012. **345**(10): p. 822-826.
95. Plodek, A., S. Raeder, and F. Bracher, *A novel approach to ring A analogues of the marine pyrdoacridine alkaloid ascididemin*. Tetrahedron, 2013. **69**(46): p. 9857-9864.

- 
96. Knölker, H.-J. and K.R. Reddy, *Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids*. Chemical reviews, 2002. **102**(11): p. 4303-4428.
97. Gehring, A., Dissertation, LMU München, 2013.
98. Kianmehr, E. and M. Ghanbari, *A Direct Palladium-Catalyzed Route for the Synthesis of Benzo [a] carbazoles through Sequential C–C Bond Formation and C–H Bond Functionalization*. European Journal of Organic Chemistry, 2012. **2012**(2): p. 256-259.
99. Lim, D., et al., *Direct carbon-carbon bond formation via soft enolization: A facile and efficient synthesis of 1, 3-diketones*. Organic letters, 2007. **9**(21): p. 4139-4142.
100. Bracher, F. and A. Puzik, *beta-Carboline Alkaloids 9. Total Synthesis of the beta-Carboline Alkaloids Arenarine A and (+/-) Arenarine B*. Journal of heterocyclic chemistry, 2004. **41**(2): p. 173-176.
101. Chen, R., H. Wu, and Y. Zhang, *A Novel Synthesis of 1, 3-Diketones by Reaction of an  $\alpha$ -Bromoketone with Acyl Chlorides Promoted by Gallium Triiodide*. J. Chem. Res.(S), 1999(11): p. 666-667.
102. Padwa, A., et al., *Synthesis of 1, 3-diketones using. alpha.-diazo ketones and aldehydes in the presence of tin (II) chloride*. The Journal of Organic Chemistry, 1990. **55**(18): p. 5297-5299.
103. Bracher, F. and D. Hildebrand, *1, 9-Dimetallated  $\beta$ -carbolines. Versatile building blocks for the total synthesis of Alkaloids*. Tetrahedron, 1994. **50**(43): p. 12329-12336.
104. Gehring, A.P. and F. Bracher, *A convenient conversion of substituted cyclohexenones into aryl methyl ketones*. Synthesis, 2012. **44**(15): p. 2441-2447.
105. Liebeskind, L.S. and R.W. Fengl, *3-Stannylcyclobutenediones as nucleophilic cyclobutenedione equivalents. Synthesis of substituted cyclobutenediones and cyclobutenedione monoacetals and the beneficial effect of catalytic copper iodide on the Stille reaction*. The Journal of Organic Chemistry, 1990. **55**(19): p. 5359-5364.
106. Beccalli, E.M., F. Clerici, and A. Marchesini, *A new synthesis of furostifoline*. Tetrahedron, 1998. **54**(38): p. 11675-11682.
107. Soós, T., G. Timári, and G. Hajós, *A concise synthesis of furostifoline*. Tetrahedron letters, 1999. **40**(49): p. 8607-8609.
108. Harris, W., et al., *Oxidative cyclisations with palladium acetate. A short synthesis of staurosporine aglycone*. Tetrahedron letters, 1993. **34**(51): p. 8361-8364.
109. de Koning, C.B., J.P. Michael, and A.L. Rousseau, *A novel method for the synthesis of phenanthrenes and benzo [a] carbazoles*. Tetrahedron letters, 1998. **39**(47): p. 8725-8728.
110. de Koning, C.B., J.P. Michael, and A.L. Rousseau, *A versatile and convenient method for the synthesis of substituted benzo [a] carbazoles and pyrido [2, 3-a] carbazoles*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 2000(11): p. 1705-1713.
111. Cordell, G.A., *The alkaloids: chemistry and biology*. Vol. 65. 2008: Academic Press.
112. Hartwig, J.F., *Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism*. Angewandte Chemie International Edition, 1998. **37**(15): p. 2046-2067.
113. Muci, A. and S. Buchwald, *Cross-coupling reactions*. Topics in Current Chemistry, 2002. **219**: p. 131-209.
114. Hassan, J., et al., *Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction*. Chemical Reviews, 2002. **102**(5): p. 1359-1470.
115. Akermark, B., et al., *Palladium-promoted cyclization of diphenyl ether, diphenylamine, and related compounds*. The Journal of Organic Chemistry, 1975. **40**(9): p. 1365-1367.
116. Knölker, H.-J. and N. O'Sullivan, *Indoloquinones-3. Palladium-promoted synthesis of hydroxy-substituted 5-Cyano-5H-benzo [b] carbazole-6, 11-diones*. Tetrahedron, 1994. **50**(37): p. 10893-10908.
117. Forke, R., et al., *Transition metals in organic synthesis, Part 82. First total synthesis of methyl 6-methoxycarbazole-3-carboxylate, glycomaurrol, the anti-TB active micromeline, and the furo [2, 3-c] carbazole alkaloid eustifoline-D*. Synlett, 2007(2): p. 268-272.

- 
118. Krah, M.P., et al., *First total synthesis of the 7-oxygenated carbazole alkaloids clauszoline-K, 3-formyl-7-hydroxycarbazole, clausine M, clausine N and the anti-HIV active siamenol using a highly efficient palladium-catalyzed approach*. *Organic & biomolecular chemistry*, 2006. **4**(17): p. 3215-3219.
119. Knölker, H.-J., W. Froehner, and K.R. Reddy, *Indoloquinones, Part 7. Total synthesis of the potent lipid peroxidation inhibitor carbazoquinocin C by an intramolecular palladium-catalyzed oxidative coupling of an anilino-1, 4-benzoquinone*. *Synthesis*, 2002(4): p. 557-564.
120. Knolker, H.-J., *Transition metal complexes in organic synthesis. Part 47.1 Organic synthesis via tricarbonyl([small eta]4-diene)iron complexes*. *Chemical Society Reviews*, 1999. **28**(3): p. 151-157.
121. Dötz, K. and P. Tomuschat, *Annulation reactions of chromium carbene complexes: scope, selectivity and recent developments*. *Chemical Society Reviews*, 1999. **28**(3): p. 187-198.
122. McGlacken, G.P. and L.M. Bateman, *Recent advances in aryl-aryl bond formation by direct arylation*. *Chemical Society Reviews*, 2009. **38**(8): p. 2447-2464.
123. Ackermann, L., R. Vicente, and A.R. Kapdi, *Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero) Arenes by C-H Bond Cleavage*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009. **48**(52): p. 9792-9826.
124. Alberico, D., M.E. Scott, and M. Lautens, *Aryl-aryl bond formation by transition-metal-catalyzed direct arylation*. *Chemical reviews*, 2007. **107**(1): p. 174-238.
125. Trost, B.M., *The atom economy--a search for synthetic efficiency*. *Science*, 1991. **254**(5037): p. 1471-1477.
126. Trost, B.M., *On inventing reactions for atom economy*. *Accounts of chemical research*, 2002. **35**(9): p. 695-705.
127. Shultz, M.D., et al., *Optimization of the in Vitro Cardiac Safety of Hydroxamate-Based Histone Deacetylase Inhibitors*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2011. **54**(13): p. 4752-4772.
128. Barder, T.E., et al., *Catalysts for Suzuki-Miyaura coupling processes: Scope and studies of the effect of ligand structure*. *Journal of the American Chemical Society*, 2005. **127**(13): p. 4685-4696.
129. Martin, R. and S.L. Buchwald, *Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands*. *Accounts of chemical research*, 2008. **41**(11): p. 1461-1473.
130. Anderson, K.W. and S.L. Buchwald, *General catalysts for the Suzuki-Miyaura and Sonogashira coupling reactions of aryl chlorides and for the coupling of challenging substrate combinations in water*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2005. **44**(38): p. 6173-6177.
131. de Koning, C.B., J.P. Michael, and A.L. Rousseau, *A novel method for the synthesis of substituted naphthalenes and phenanthrenes*. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2000(5): p. 787-797.
132. Pohl, B., Dissertation, LMU München.
133. Gmeiner, P., et al., *Synthesis, pharmacological investigation and computational studies on a tricyclic ergoline analog with selective dopamine autoreceptor activity*. *Archiv der Pharmazie*, 1995. **328**(7-8): p. 609-614.
134. Gmeiner, P., J. Kraxner, and B. Bollinger, *Diethoxymethyl protected indoles: Synthesis and regioselective transformations*. *Synthesis*, 1996(10): p. 1196-1198.
135. Kocienski, P., *Protecting Groups*. 1994: Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage.
136. Kast, O., Dissertation, LMU München.
137. Lin, R., et al., *Design, synthesis, and evaluation of 3,4-disubstituted pyrazole analogues as anti-tumor CDK inhibitors*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2007. **17**(16): p. 4557-4561.
138. Bracher, F. and D. Hildebrand,  *$\beta$ -Carbolin-Alkaloide, I. Synthese von 1-Aryl- und 1-Alkenyl- $\beta$ -carbolinen durch Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen*. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1992. **1992**(12): p. 1315-1319.



- 
139. Wada, Y., et al., *Synthesis of N-protected staurosporinones*. The Journal of organic chemistry, 2007. **72**(6): p. 2008-2014.
140. Mejía-Oneto, J.M. and A. Padwa, *Intramolecular [3+ 2]-cycloaddition reaction of push-pull dipoles across heteroaromatic  $\pi$ -systems*. Organic letters, 2004. **6**(19): p. 3241-3244.
141. Bracher, F. and J. Daab,  *$\beta$ -Carboline Alkaloids, Part 8.1 Regioselective Homolytic Acetylation of  $\beta$ -Carbolines*. Synthetic communications, 1995. **25**(10): p. 1557-1562.
142. Snyder, H., H.G. Walker, and F.X. Werber, *The Synthesis of  $\beta$ -Carbolines. V. 1-Amino- $\beta$ -carboline*. Journal of the American Chemical Society, 1949. **71**(2): p. 527-529.
143. Minisci, F., E. Vismara, and F. Fontana, *Recent developments of free-radical substitutions of heteroaromatic bases*. Heterocycles, 1989. **28**(1): p. 489-519.
144. Bracher, F. and D. Hildebrand,  *$\beta$ -Carbolin-Alkaloide, II Tributyl(1-ethoxyvinyl)stannan als C2-Baustein für die Synthese von  $\beta$ -Carbolin-Alkaloiden*. Liebigs Annalen der Chemie, 1993. **1993**(8): p. 837-839.
145. Crosignani, S., et al., *Discovery of potent, selective, and orally bioavailable alkynylphenoxyacetic acid CRTH2 (DP2) receptor antagonists for the treatment of allergic inflammatory diseases*. Journal of medicinal chemistry, 2011. **54**(20): p. 7299-7317.
146. Caddick, S., et al., *Studies toward the synthesis of natural and unnatural dienediynes 1. Approaches to a functionalised bicyclic ring system*. Tetrahedron, 1999. **55**(9): p. 2737-2754.
147. Fors, B.P., et al., *Water-Mediated Catalyst Preactivation: An Efficient Protocol for C–N Cross-Coupling Reactions*. Organic letters, 2008. **10**(16): p. 3505-3508.
148. Katritzky, A.R., Y. Zhang, and S.K. Singh, *Efficient conversion of carboxylic acids into N-acylbenzotriazoles*. Synthesis, 2003(18): p. 2795-2798.
149. Harvey, D.G. and W. Robson, 22. *The synthesis of r-6-methoxytryptophan and of harmine, with a note on the action of acetaldehyde on tryptophan*. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1938: p. 97-101.
150. Farah, D., T.J. Karol, and H.G. Kuivila, *Nucleophilicity vs. basicity in reactions of n-butyllithium and tert-butyllithium with tetramethylstannane*. Organometallics, 1985. **4**(4): p. 662-666.
151. Pinho e Melo, T.M., *Recent advances on the synthesis and reactivity of isoxazoles*. Current Organic Chemistry, 2005. **9**(10): p. 925-958.
152. Roger, J., A.L. Gottumukkala, and H. Doucet, *Palladium-Catalyzed C3 or C4 Direct Arylation of Heteroaromatic Compounds with Aryl Halides by C–H Bond Activation*. ChemCatChem, 2010. **2**(1): p. 20-40.
153. Gray, T.C., et al., *Regioselectivity of a 1,3-dipolar cycloaddition to phenyl vinyl sulfoxide*. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2009. **46**(6): p. 1318-1323.
154. Takeda, D., et al., *Palladium-catalyzed Direct Monoarylation of Thiophene-, Benzothiophene-, and Indoleacetic Acids through Regioselective CH Bond Cleavage*. Chemistry Letters, 2011. **40**(9): p. 1015-1017.
155. Wang, X., D.V. Gribkov, and D. Sames, *Phosphine-free palladium-catalyzed CH bond arylation of free (NH)-indoles and pyrroles*. The Journal of organic chemistry, 2007. **72**(4): p. 1476-1479.
156. Coffman, K.C., et al., *Heterocycle–Heterocycle Strategies:(2-Nitrophenyl) isoxazole Precursors to 4-Aminoquinolines, 1 H-Indoles, and Quinolin-4 (1 H)-ones*. Organic letters, 2013. **15**(8): p. 2062-2065.
157. Casuscelli, F., et al., *Discovery and optimization of pyrrolo [1, 2-a] pyrazinones leads to novel and selective inhibitors of PIM kinases*. Bioorganic & medicinal chemistry, 2013. **21**(23): p. 7364-7380.
158. Kaljurand, I., et al., *Self-Consistent Spectrophotometric Basicity Scale in Acetonitrile Covering the Range between Pyridine and DBU*. The Journal of Organic Chemistry, 2000. **65**(19): p. 6202-6208.
159. Muzart, J., *N, N-Dimethylformamide: much more than a solvent*. Tetrahedron, 2009. **65**(40): p. 8313-8323.

- 
160. Petersen, T.P., et al., *Continuous Flow Nucleophilic Aromatic Substitution with Dimethylamine Generated in Situ by Decomposition of DMF*. The Journal of organic chemistry, 2013. **78**(8): p. 4190-4195.
161. Kankala, S., R. Vadde, and C.S. Vasam, *N-Heterocyclic carbene-catalyzed 1, 3-dipolar cycloaddition reactions: a facile synthesis of 3, 5-di- and 3, 4, 5-trisubstituted isoxazoles*. Organic & biomolecular chemistry, 2011. **9**(22): p. 7869-7876.
162. Soriano-Agatón, F., et al., *Extraction, hemisynthesis, and synthesis of canthin-6-one analogues. Evaluation of their antifungal activities*. Journal of natural products, 2005. **68**(11): p. 1581-1587.
163. Plant, S. and M. Tomlinson, 303. *Syntheses of 19-ketophenanthridindocoline, 3-benzoylcarbazole, and 3: 6-dibenzoylcarbazole*. J. Chem. Soc., 1932: p. 2188-2192.
164. Ghosh, S., et al., *Studies on enamides Part-21: A novel photochemical synthesis of 9H-indolo [3,2,1-de] phenanthridin-9-one, a benzcanthine analogue*. Tetrahedron, 1989. **45**(12): p. 3775-3786.
165. Markgraf, J.H., et al., *A versatile route to benzocanthinones*. Tetrahedron, 2005. **61**(38): p. 9102-9110.
166. Yamuna, E., M. Zeller, and K.J.R. Prasad, *Syntheses of indolo [3, 2, 1-d, e] phenanthridines and isochromeno [3, 4-a] carbazoles: palladium catalyzed intramolecular arylation via C-H functionalization*. Tetrahedron Letters, 2011. **52**(45): p. 6030-6034.
167. Gómez-Lor, B. and A.M. Echavarren, *Synthesis of a Triaza Analogue of Crushed-Fullerene by Intramolecular Palladium-Catalyzed Arylation*. Organic Letters, 2004. **6**(17): p. 2993-2996.
168. Puzik, A. and F. Bracher, *New polycyclic ring systems derived from canthin-4-one*. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2010. **47**(2): p. 449-453.
169. Strödke, B., Dissertation, LMU München, 2008.
170. Mentzel, U.V., D. Tanner, and J.E. Tønder, *Comparative study of the Kumada, Negishi, Stille, and Suzuki-Miyaura reactions in the synthesis of the indole alkaloids hippadine and pratosine*. The Journal of organic chemistry, 2006. **71**(15): p. 5807-5810.
171. Hartung, C.G., et al., *Directed ortho Metalation Approach to C-7-Substituted Indoles. Suzuki-Miyaura Cross Coupling and the Synthesis of Pyrrolophenanthridone Alkaloids*. Organic letters, 2003. **5**(11): p. 1899-1902.
172. Singha, R., et al., *Palladium-catalyzed one-pot Suzuki-Miyaura cross coupling followed by oxidative lactonization: a novel and efficient route for the one-pot synthesis of benzo [c] chromene-6-ones*. Tetrahedron Letters, 2013. **54**(7): p. 657-660.
173. Stahl, S.S., *Palladium Oxidase Catalysis: Selective Oxidation of Organic Chemicals by Direct Dioxygen-Coupled Turnover*. Angewandte Chemie International Edition, 2004. **43**(26): p. 3400-3420.
174. Borsche, W., *Ueber Tetra- und Hexahydrocarbazolverbindungen und eine neue Carbazolsynthese*. (Mitbearbeitet von. A. Witte und W. Bothe.). Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1908. **359**(1-2): p. 49-80.
175. Barclay, B.M. and N. Campbell, 135. *Dehydrogenation of tetrahydrocarbazoles by chloranil*. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1945: p. 530-533.
176. Mosmann, T., *Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays*. Journal of immunological methods, 1983. **65**(1): p. 55-63.
177. Huber, K., Dissertation, LMU München, 2007.
178. Rialet, V. and L. Meijer, *A new screening test for antimitotic compounds using the universal M phase-specific protein kinase, p34cdc2/cyclin Bcdc13, affinity-immobilized on p13suc1-coated microtitration plates*. Anticancer research, 1990. **11**(4): p. 1581-1590.
179. Leclerc, S., et al., *Indirubins Inhibit Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  and CDK5/P25, Two Protein Kinases Involved in Abnormal Tau Phosphorylation in Alzheimer's Disease A PROPERTY COMMON TO MOST CYCLIN-DEPENDENT KINASE INHIBITORS?* Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(1): p. 251-260.

- 180. Reinhardt, J., Y. Ferandin, and L. Meijer, *Purification of CK1 by affinity chromatography on immobilised axin*. Protein expression and purification, 2007. **54**(1): p. 101-109.
- 181. Primot, A., et al., *Purification of GSK-3 by affinity chromatography on immobilized axin*. Protein Expression and Purification, 2000. **20**(3): p. 394-404.